

Circulation

MARCO DE REFERENCIA

En mente

- Prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares en la era de la pandemia del coronavirus** 1

Eamon Y. Duffy ... Erin D. Michos

En mente

- Reanimación cardiopulmonar durante la pandemia de COVID-19** 4

Ersilia M. DeFilippis ... David D. Berg

Perspectiva

- Impacto, estrategias y oportunidades para investigadores cardiovasculares en inicios y mediados de la carrera durante la pandemia de COVID-19** 7

Rachel E. Climie y Francine Z. Marques

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- Identificación y caracterización de trayectorias de la vasculopatía de aloinjerto cardíaco después del trasplante cardíaco** 11

Alexandre Loupy ... Jon Kobashigawa

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

- Circulation*: Arritmia y electrofisiología**
Impacto de la terapia de resincronización cardíaca en la supervivencia sin trasplante cardíaco en pacientes pediátricos y con cardiopatías congénitas 28

Henry Chubb ... Anne M. Dubin

PULSO

- Circulation*: Medicina de precisión y genómica**
Pruebas genéticas para el diagnóstico de las afecciones que imitan la miocardiopatía hipertrófica 29

Sara Hoss ... Arnon Adler

- Circulation*: Imagenología cardiovascular**
Implicaciones clínicas y económicas de los resultados no concluyentes de la prueba no invasiva en pacientes estables con presunta arteriopatía coronaria 30

Akash Goyal ... Pamela S. Douglas

- Circulation*: Insuficiencia cardíaca**
Pruebas para la arteriopatía coronaria en pacientes ancianos con una primera aparición de insuficiencia cardíaca 31

Kyle D. O'Connor ... Adam D. DeVore

- Circulation*: Arritmia y electrofisiología**
Causas desencadenantes iniciales y recidiva de la fibrilación auricular 32

Elizabeth Y. Wang ... Steven A. Lubitz

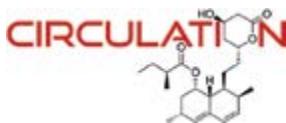
- Circulation*: Imagenología cardiovascular**
Factores de riesgo a largo plazo para la dilatación de la aorta proximal en una cohorte grande de niños con válvula aórtica bicúspide 33

Samuel Blais ... Nagib Dahdah

CASOS E INDICIOS

- Cuando el diagnóstico inusual es el más probable** 34

Miguel A. Arias, Alberto Puchol y Marta Pachón



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. Vondriska
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 A

Losartán 50 / 100 mg
Amlodipina 5 mg

**Potencia, efectividad
y calidad de vida**

CALIDAD
- BAGÓ -
AL MEJOR
PRECIO



• **Presentaciones:**

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

www.bago.com.ar

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

 **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



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.

www.bago.com.ar

Bagó



Circulation

An American Heart
Association Journal

2020
Volumen 10
Número 2

MARCO DE REFERENCIA

En mente

Prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares en la era de la pandemia del coronavirus

Eamon Y. Duffy, MD, MBA; Miguel Cainzos-Achirica, MD, MPH, PhD; Erin D. Michos, MD, MHS

1

En mente

Reanimación cardiopulmonar durante la pandemia de COVID-19

Ersilia M. DeFilippis, MD; Lauren S. Ranard, MD; David D. Berg, MD

4

Perspectiva

Impacto, estrategias y oportunidades para investigadores cardiovasculares en inicios y mediados de la carrera durante la pandemia de COVID-19

Rachel E. Climie, PhD; Francine Z. Marques, PhD

7

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Identificación y caracterización de trayectorias de la vasculopatía de aloinjerto cardíaco después del trasplante cardíaco

Alexandre Loupy, MD, PhD; Dr. Guillaume Coutance, MD, PhD; Dr. Guillaume Bonnet, MD ... Jigneh K. Patel, MD, PhD; Xavier Jouven, MD, PhD; Jon Kobashigawa, MD, PhD

11

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

Circulation: Arritmia y electrofisiología

Impacto de la terapia de resincronización cardíaca en la supervivencia sin trasplante cardíaco en pacientes pediátricos y con cardiopatías congénitas

Henry Chubb, MBBS, PhD; David N. Rosenthal, MD; Christopher S. Almond, MD, MPH; Scott R. Ceresnak, MD; Kara S. Motonaga, MD; Alisa A. Arunamata, MD; Jin Long, PhD; Anthony V. Trela, NP; Debra Hanisch, NP; Doff B. McElhinney, MD; Anne M. Dubin, MD

28

Circulation: Medicina de precisión y genómica

Pruebas genéticas para el diagnóstico de las afecciones que imitan la miocardiopatía hipertrófica

Sara Hoss, MD; Manhal Habib, MD, PhD; Josh Silver, MSc; Melanie Care, MSc; Raymond H. Chan, MD, MPH; Kate Hanneman, MD, MPH; Chantal F. Morel, MD; Robert M. Iwanochko, MD; Michael H. Gollub, MD; Harry Rakowski, MD; Arnon Adler, MD

29

Circulation: Imagenología cardiovascular

Implicaciones clínicas y económicas de los resultados no concluyentes de la prueba no invasiva en pacientes estables con presunta arteriopatía coronaria

Akash Goyal, MD; Neha Pagidipati, MD, MPH; C. Larry Hill, PhD; Brooke Alhanti, PhD; James E. Udelson, MD; Michael H. Picard, MD; Patricia A. Pellikka, MD; Udo Hoffmann, MD, MPH; Daniel B. Mark, MD, MPH; Pamela S. Douglas, MD

30

Circulation: Insuficiencia cardíaca

Pruebas para la arteriopatía coronaria en pacientes ancianos con una primera aparición de insuficiencia cardíaca

Kyle D. O'Connor; Todd Brophy, MD; Gregg C. Fonarow, MD; Ron Blankstein, MD; Rajesh V. Swaminathan, MD; Haolin Xu, MS; Roland A. Matsouaka, PhD; Nancy M. Albert, PhD, CNS; Eric J. Velazquez, MD; Clyde W. Yancy, MD; Paul A. Heidenreich, MD; Adrian F. Hernandez, MD, MHS; Adam D. DeVore, MD, MHS

31

Circulation: Arritmia y electrofisiología

Causas desencadenantes iniciales y recidiva de la fibrilación auricular

Elizabeth Y. Wang, MD; Olivia L. Hulme, MD; Shaan Khurshid, MD; Lu-Chen Weng, PhD; Seung Hoan Choi, PhD; Allan J. Walkey, MD, MSc; Jeffrey M. Ashburner, PhD, MPH; David D. McManus, MD, ScM; Daniel E. Singer, MD; Steven J. Atlas, MD, MPH; Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Patrick T. Ellnor, MD, PhD; Ludovic Trinquart, PhD; Steven A. Lubitz, MD, MPH

32

Circulation: Imagenología cardiovascular

Factores de riesgo a largo plazo para la dilatación de la aorta proximal en una cohorte grande de niños con válvula aórtica bicúspide

Samuel Blais, BSc; Léa Marie Meloche-Dumas, MD; Anne Fournier, MD; Frederic Dallaire, MD, PhD; Nagib Dahdah, MD

33

CASOS E INDICIOS

Cuando el diagnóstico inusual es el más probable

Miguel A. Arias, MD, PhD; Alberto Puchol, MD; Marta Pachón, MD, PhD

34



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.



Prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares en la era de la pandemia del coronavirus

El mundo se enfrenta a tiempos difíciles. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia mundial y los casos graves sobrecargan los centros médicos de todo el mundo. Las sociedades se esfuerzan por prevenir la propagación de la enfermedad y tratar eficazmente a un número cada vez mayor de pacientes sin descuidar otras prioridades de salud y sociales.

Esta crisis de salud pública ha alterado drásticamente la prestación de atención preventiva de cardiología y la implementación de un estilo de vida saludable. En el contexto de un panorama cambiante lleno de desafíos inmediatos, las intervenciones de salud que proporcionan beneficios a largo plazo pueden parecer contradictorias y marginadas. Sin embargo, no se deben interrumpir los esfuerzos continuos orientados a la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Aunque COVID-19 representa la emergencia sanitaria más inminente en la mayoría de los países, las ECV siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo, con 17,8 millones de muertes en 2017 y la diabetes mellitus y la obesidad también han llegado a ser pandémicas.¹ Es fundamental asegurar que incluso durante estos tiempos difíciles, nuestros esfuerzos de prevención de las ECV sigan siendo una prioridad de salud, social y política.

Estamos comprendiendo que es posible que las restricciones de distanciamiento social actuales se extiendan durante meses, y los renombrados expertos en enfermedades infecciosas creen que los brotes de coronavirus se volverán estacionales,² lo que significa que los largos períodos de permanecer en el hogar y trabajar desde allí pueden volverse cíclicos hasta que las vacunas efectivas estén disponibles. Estos fenómenos, junto con sus implicaciones para la salud cardiovascular, requerirán esfuerzos innovadores para adaptar los enfoques actuales de prevención de las ECV. Cabe señalar que las complicaciones y muertes causadas por COVID-19 son más frecuentes entre los individuos con ECV establecidas,³ y los esfuerzos de prevención cardiovascular primaria y secundaria tienen implicaciones directas para reducir la carga de brotes actuales y futuros.

Una de las implicaciones clave de la crisis actual en términos de prevención de las ECV es el hecho de que el distanciamiento social, permanecer en casa y el teletrabajo reducen las opciones de movilidad y esfuerzo y disminuyen notablemente los niveles de actividad física.⁴ Entre los cientos de millones que se requiere que permanezcan en casa, la mayoría de las actividades son sedentarias y el tiempo de pantalla se está disparando. Las recomendaciones de las autoridades sanitarias deben incluir la promoción activa de la actividad física para toda la familia, el cumplimiento de una dieta saludable y la reducción de la ingesta calórica para evitar el aumento de peso. A pesar de la distancia física, ahora hay posibilidades para interactuar con otros en busca de apoyo social al mismo tiempo que se hace ejercicio, como clases *fitness* en grupo, correr en la cinta y ciclismo estacionario que pueden hacerse en línea. Algunos gobiernos todavía permiten hacer ejercicio al aire libre si se mantiene

**Eamon Y. Duffy, MD,
MBA
Miguel Cainzos-Achirica,
MD, MPH, PhD
Erin D. Michos, MD, MHS**

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

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares ■ COVID-19 ■ prevención primaria ■ prevención secundaria

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



el distanciamiento social seguro. Los dispositivos de salud móviles, los juegos que promueven el ejercicio y los sistemas de seguimiento de la actividad también pueden aprovecharse para promover la actividad. Además, ya que muchos fumadores se quedan en casa y tienen dificultades para comprar o usar productos de tabaco, el impulso es óptimo para el asesoramiento generalizado para dejar de fumar. Lo mismo ocurre con el vapeo (cigarrillos electrónicos).

La tecnología de la salud ya se estaba convirtiendo en un elemento central de la cardiología, pero este nuevo contexto impulsará una mayor implementación. Esto se ve optimizado por la mayor cobertura de la telemedicina para pacientes actuales y nuevos por parte de los centros de servicios de Medicare y Medicaid, incluidas las visitas solo de audio que amplían significativamente su alcance.⁵ Las visitas de cardiología preventiva son especialmente adecuadas para la telemedicina porque dependen en gran medida de la historia clínica, la revisión de los análisis de laboratorio y estudios de diagnóstico por imagen y monitoreo ambulatorio de la presión arterial, con menos necesidad de hacer una exploración física. La telemedicina y el telemonitoreo facilitarán la comunicación frecuente con los pacientes para optimizar el control de los factores de riesgo, ajustar las dosis de los medicamentos, evaluar las dietas y los niveles de actividad física e integrar recordatorios para alcanzar las metas diarias, entre otras capacidades.

Dado su mayor riesgo de complicaciones, los pacientes cardiovasculares con prevención secundaria están

en el centro de las medidas de distanciamiento social, y sus cardiólogos necesitan garantizar canales de comunicación eficaces. Deberá enfatizarse la adhesión a los medicamentos cardiovasculares, las actividades de rehabilitación y el estilo de vida saludables mientras estén aislados. También se debe aconsejar a los pacientes que mantengan suministros adecuados de los medicamentos crónicos y se les debe instruir sobre cómo renovar las recetas, posiblemente mediante el uso de farmacias de pedidos por correo en el contexto de confinamiento y cuarentena que impiden el acceso inmediato. Los pacientes deben invertir en un tensiómetro y en una escala para usar en la casa. Deben recibir capacitación para poder autoevaluarse y reconocer los síntomas concernientes, monitorear sus signos vitales y su peso, informar cualquier tipo de anomalía y ajustar los medicamentos. En general, este nuevo escenario representará una oportunidad valiosa para mejorar el empoderamiento y la asunción de responsabilidad de la prevención cardiovascular, con menos dependencia de la autoridad médica.

Además de las implicaciones para la salud, el efecto económico de la pandemia de COVID-19 será enorme y los cardiólogos de prevención tendrán que adaptarse a un panorama de posible recesión económica, en donde algunos pacientes tendrán dificultades financieras. El cuidado de estos pacientes tendrá que ser particularmente delicado para minimizar la toxicidad financiera de la elección de los medicamentos y para enfatizar en los cambios del estilo de vida asequibles. La orientación

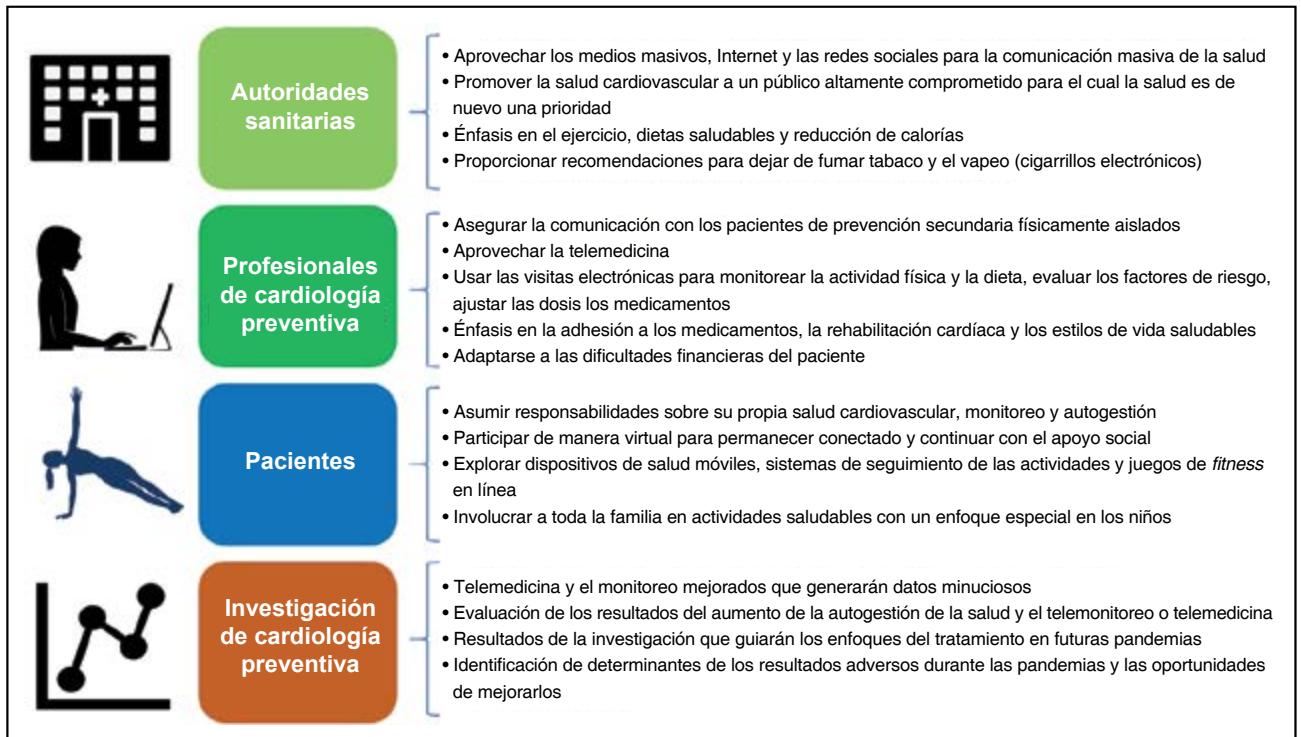


Figura. Nuevas oportunidades y funciones relacionadas para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares durante una pandemia de coronavirus.



a los pacientes para el tratamiento del estrés también debe integrarse en la atención médica preventiva de rutina de cardiología.

Desde el punto de vista de la investigación, la incorporación mejorada de la telemedicina y otras tecnologías generará datos de seguimiento y trayectoria muy detallados del paciente. La evaluación de los beneficios del aumento de la autoatención y los enfoques de seguimiento de la salud por medios electrónicos serán áreas clave de la investigación sobre resultados cardiovasculares en los próximos años. Lo mismo será cierto para la investigación sobre los determinantes de los pacientes y el contexto asociados a los resultados cardiovasculares adversos durante los confinamientos y sobre las oportunidades para mejorarlos. Algunos pacientes prosperarán y otros se descompensarán. Esta pandemia enriquecerá aún más nuestra comprensión de los diversos factores que impulsan la salud cardiovascular, las enfermedades y los resultados en diversas circunstancias.

A pesar de los desafíos que ya implica la prevención de las ECV en este contexto sin precedentes, creemos que hay buenas razones para tener esperanza. Como en todas las crisis, surgen nuevas oportunidades e innovaciones (Figura). El exceso de la información relacionada con la salud de la COVID-19 probablemente ha aumentado la conciencia del público en general sobre la importancia de las ECV y sus factores de riesgo como predictores fuertes de los resultados de las enfermedades transmisibles y no transmisibles. La pandemia de COVID-19 ha demostrado las acciones extraordinarias que nuestras sociedades pueden tomar cuando se trata de abordar crisis urgentes; en los próximos años, tendremos que utilizar una determinación, resistencia e innovación similares para abordar las pandemias de la obesidad y la diabetes mellitus, que también sobrecargarán a los sistemas de salud y a las economías si no actuamos con prontitud. Los notables avances en la telemedicina en la era posterior a COVID-19 brindarán la

oportunidad de mejorar la atención a los pacientes de prevención primaria y secundaria, con implicaciones no solo para los resultados de las ECV, sino también para reducir la carga de las complicaciones y las muertes en brotes virales actuales y futuros.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Dr. Erin D. Michos, MD, MHS, Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Division of Cardiology, The Johns Hopkins Hospital, Blalock 524-B, 600 N Wolfe Street, Baltimore, MD 21287.
Email edonnell@jhmi.edu

Afiliaciones

Department of Internal Medicine (E.Y.D), Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease (M. C. A., E.D.M.), The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD. Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD (E.D.M.).

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139–e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
2. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19—navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 2020;382:1268–1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis [published online March 12, 2020]. *Int J Infect Dis*. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
4. Fitbit. The impact of coronavirus on global activity. *Fitbit News*. <https://blog.fitbit.com/covid-19-global-activity/>. Published March 23, 2020. Accessed April 1, 2020.
5. Centers for Medicare and Medicaid Services. Additional background: sweeping regulatory changes to help U.S. healthcare system address COVID-19 patient surge. CMS.gov Newsroom. <https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/additional-backgroundsweeping-regulatory-changes-help-us-healthcare-system-address-covid-19-patient>. Published March 30, 2020. Accessed April 1, 2020.



Reanimación cardiopulmonar durante la pandemia de COVID-19

Una perspectiva de los residentes en la primera línea

Cuando ingresamos a la formación de cardiología, nunca esperamos pensar en nuestra propia seguridad antes de iniciar el masaje cardíaco en un paciente sin pulso. Sin embargo, la nueva pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha planteado nuevas preguntas, como la seguridad de los médicos durante la reanimación cardiopulmonar (RCP).

La RCP y la intubación endotraqueal son procedimientos que generan aerosoles. Según los *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el control y la prevención de enfermedades), los procedimientos de aerosolización deben realizarse con equipo de protección personal (EPP) que comprenda mascarilla respiratoria N95, guantes y batas en las salas de aislamiento de infecciones aéreas debido al mayor riesgo de transmisión vírica.¹ En la ciudad de Nueva York, la necesidad de capacidad de la unidad de cuidados intensivos ha superado el número de salas de presión negativa. La mayoría de los pacientes intubados son ubicados en salas que no son de presión negativa donde, en teoría, se debe evitar la RCP debido a los riesgos de desplazamiento del tubo endotraqueal y la aerosolización de las secreciones. Además, ya hay una drástica escasez de EPP. Estas limitaciones de recursos desafían nuestra capacidad de cumplir con las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Debido a las complejas realidades de la reanimación en la era de la COVID-19, alentamos una conversación nacional sobre los siguientes 4 puntos.

En primer lugar, ¿cómo podemos identificar mejor a los pacientes que no quieren RCP? Como médicos, una de nuestras prioridades ha sido, y continúa siendo, proporcionar a los pacientes atención alineada con sus valores y preferencias en caso de que se enfermen gravemente. Las directivas médicas anticipadas son de gran importancia en este momento, especialmente entre los ancianos con enfermedades crónicas que limitan la vida y que tienen un mayor riesgo de infección grave. Idealmente, estas conversaciones deben ocurrir antes de que los pacientes se infecten y asistan al hospital. Los médicos de atención primaria o especialistas que tienen relaciones longitudinales con los pacientes pueden abordar las directivas médicas anticipadas durante las consultas ambulatorias programadas por otras razones o durante las consultas de telemedicina dedicadas.² Además, los pacientes y las familias pueden dirigirse a los recursos en línea para guiar estas conversaciones y facilitar la realización de las solicitudes de los médicos de los formularios de tratamientos de mantenimiento de la vida.² En el momento de la admisión en el hospital, todos los pacientes deben conversar con sus médicos sobre los objetivos de la atención y las preferencias para la reanimación, independientemente de su estado de COVID-19; sin embargo, estas conversaciones deben ser priorizadas en pacientes ancianos con múltiples enfermedades concomitantes que dan positivo. Algunas instituciones también han creado servicios de telesalud de cuidados paliativos para ayudar a los médicos de primera línea a comunicarse con los miembros

Ersilia M. DeFilippis, MD
Lauren S. Ranard, MD
David D. Berg, MD

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

Palabras clave: directivas médicas anticipadas ■ coronavirus ■ reanimación cardiopulmonar ■ equipo de protección personal

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



de la familia que comienzan en la sala de emergencias. Estos servicios pueden dedicar tiempo a tener estas importantes discusiones familiares por teléfono o videoconferencia porque la mayoría de los hospitales en la actualidad restringen las visitas a los pacientes hospitalizados. Siempre que sea posible, los miembros del equipo principal también deben participar en estas conversaciones y revisar los objetivos de la atención a medida que cambia el estado clínico del paciente.

En segundo lugar, cuando se realiza la RCP, debe hacerse de la manera más segura posible. Esto significa que todos los profesionales sanitarios deben tener un EPP completo (incluidos los N95) antes de entrar en la habitación, incluso si retrasa la reanimación. Además, se debe asumir que todos los pacientes de los hospitales de las regiones con una prevalencia alta de COVID-19 tienen COVID-19 en el momento del paro cardíaco y los profesionales sanitarios deben utilizar el EPP apropiado. Debido a que es posible que el EPP completo no esté disponible de forma rutinaria fuera de las unidades dedicadas a la COVID-19, los hospitales deben considerar incorporar carros de reanimación y equipar a todos los miembros del equipo de reanimación cardiopulmonar con un EPP completo al comienzo de sus turnos. Además, el número de profesionales involucrados en la reanimación debe limitarse para reducir la exposición total y el uso de EPP. Se han sugerido varias estrategias adicionales para mitigar el riesgo asociado a la RCP (Figura). Por ejemplo, algunos

han sugerido aumentar el uso de dispositivos de masaje cardíaco mecánicos externos para reducir el riesgo para el personal cuando esté disponible. Otros han sugerido que se coloquen láminas de plástico entre el paciente y el profesional que realiza el masaje cardíaco para minimizar la aerosolización. En pacientes que todavía no están intubados, se puede considerar un filtro de aire particulado de alta eficiencia durante la ventilación manual. Cuando se asegura una vía aérea invasiva, la intubación endotraqueal debe ser realizada por el profesional con mayor experiencia en el tratamiento de las vías respiratorias mediante la videolaringoscopia para minimizar el número de intentos y el riesgo de transmisión.³

En tercer lugar, se necesitan más datos para aclarar qué pacientes con COVID-19 tienen menos probabilidades de beneficiarse de la RCP. Los datos epidemiológicos indican que los factores de riesgo de mortalidad comprenden una mayor edad, una puntuación de evaluación secuencial de la insuficiencia de órganos más alta y un dímero-D elevado.⁴ Otros marcadores de pronóstico precario son la linfopenia grave, la troponina elevada, la creatinina elevada y los marcadores inflamatorios altos. Sin embargo, falta información sobre la supervivencia del paro cardíaco intrahospitalario. Es fundamental contar con estudios que cuantifiquen los resultados de la RCP en estos pacientes y que identifiquen qué grupos (si los hay) tienen más probabilidades de sobrevivir al alta hospitalaria.

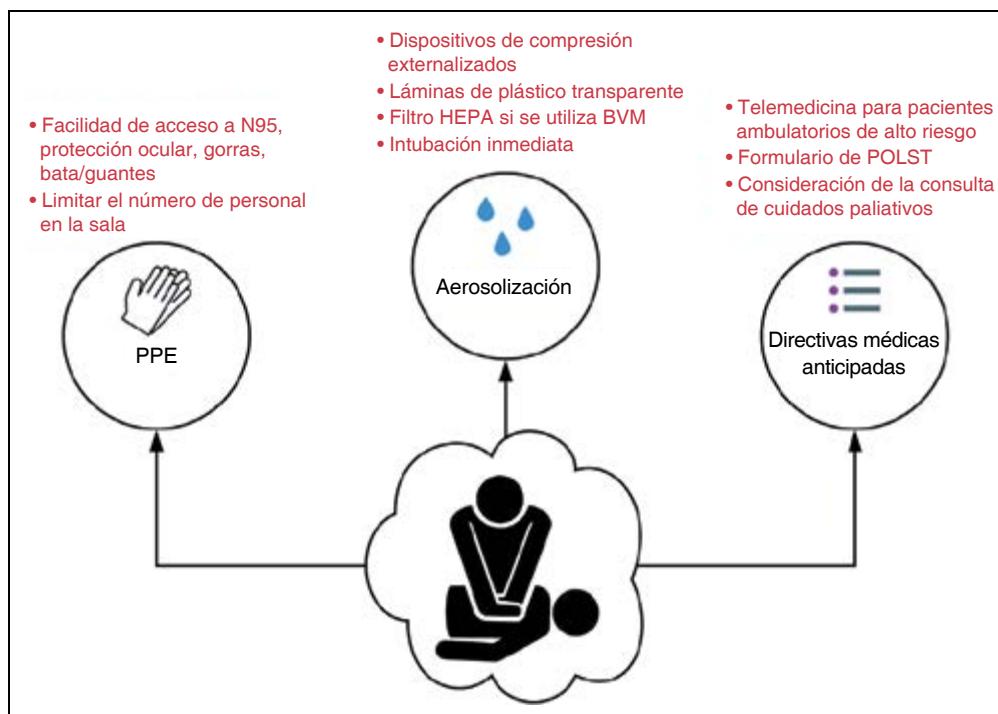


Figura. Desafíos y posibles soluciones para la administración de la reanimación cardiopulmonar (RCP) durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).

BVM (*bag-valve mask*) indica respirador manual; HEPA (*high-efficiency particulate air*), aire particulado de alta eficiencia; POLST (*physician order for life-sustaining treatments*), orden médica para tratamientos de mantenimiento de la vida y EPP, equipo de protección personal.



Por último, se necesita la orientación de las sociedades de profesionales y los especialistas en ética biomédica sobre cómo y cuándo realizar la RCP. Algunos puntos de vista extremos sobre este tema ya han surgido, incluida la necesidad de una política universal de no reanimar para los pacientes infectados con COVID-19.⁵ Aunque un enfoque tan radical puede violar nuestros instintos hipocráticos, un enfoque igual al de una situación normal probablemente tampoco sea apropiado. A medida que la pandemia de la COVID-19 ha evolucionado, algunas sociedades e instituciones médicas han iniciado la conversación sobre la búsqueda de un punto intermedio. Por ejemplo, la declaración conjunta de la *Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine* y el *Belgian Resuscitation Council* indican que se debe evitar la RCP cuando no se puede garantizar la seguridad del profesional o hay una baja probabilidad de un buen resultado funcional. Aunque las declaraciones generales de las sociedades de profesionales pueden no captar los matices de estos escenarios, destacan el riesgo muy real que plantean a los profesionales sanitarios durante la RCP sin una protección adecuada. La marcación de límites en cualquier dirección presenta gran angustia logística y ética, pero por esta razón precisa, se necesitan estándares profesionales para que los profesionales sanitarios de primera línea no deban tomar estas decisiones solos.

Como residentes, gran parte de nuestro aprendizaje se centra en hacer: llevar instintivamente a alguien con elevaciones del segmento ST al laboratorio de cateterismo cardíaco o iniciar el masaje cardíaco cuando no hay pulso. Pero saber cuándo no hacer algo es a menudo mucho más difícil. En particular, debido a que nuestros pacientes pelean y mueren aislados de sus seres queri-

dos, debemos equilibrar los esfuerzos para preservar sus vidas con la importancia de llevar dignidad a sus muertes mientras hacemos lo posible por cuidarnos en el proceso.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Ersilia M. DeFilippis, MD, Columbia University Irving Medical Center, 622 W 168th St, Nueva York, NY 10032. Email ed2817@cumc.columbia.edu

Afiliaciones

Division of Cardiology, Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, NY (E.M.D., L.S.R.). Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA (D.D.B.).

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>. Accessed March 27, 2020.
- Curtis JR, Kross EK, Stapleton RD. The importance of addressing advance care planning and decisions about do-not-resuscitate orders during novel coronavirus 2019 (COVID-19) [published online March 27, 2020]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.4894
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fann E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online March 27, 2020]. *Crit Care Med*. doi:10.1097/CCM.0000000000004363
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Cha AE. Hospitals consider universal do-not-resuscitate orders for coronavirus patients. *The Washington Post*. March 25, 2020. <https://www.washingtonpost.com/health/2020/03/25/coronavirus-patients-do-notresuscitate/>. Accessed April 3, 2020.



Impacto, estrategias y oportunidades para investigadores cardiovasculares en inicios y mediados de la carrera durante la pandemia de COVID-19

Cuando se escribe en chino, la palabra "crisis" está compuesta de dos caracteres. Uno representa el peligro y el otro representa la oportunidad.

John F. Kennedy

Rachel E. Climie, PhD*
Francine Z. Marques, PhD*

La pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), que generó el cierre de la investigación cardiovascular de laboratorio y clínica y el aplazamiento o la cancelación de celebrar muchas conferencias científicas, probablemente tendrá un efecto sustancial sobre la progresión de la carrera de los investigadores a escala mundial. Los investigadores en el inicio o mediados de la carrera (EMCR, *Early and midcareer researchers*) son particularmente vulnerables, dada la interrupción en el establecimiento de la independencia de la investigación, el desarrollo de su equipo, el desarrollo de su reputación dentro de la comunidad científica y la atracción de fondos para la investigación, lo cual puede ser un desafío para los EMCR, quienes históricamente tienen tasas de éxito de financiamiento más bajas en comparación con los investigadores con más experiencia.¹ Las mujeres pueden verse particularmente desfavorecidas, en especial las que tienen responsabilidades de cuidador primario. Esbozamos el impacto previsible de COVID-19 en la progresión de la carrera del EMCR, proporcionamos soluciones para minimizar el impacto y destacamos algunas oportunidades que pueden surgir después de la pandemia.

IMPACTO DE LA COVID-19 EN INVESTIGADORES CARDIOVASCULARES

Algunos de los principales efectos de COVID-19 que probablemente se produzcan en los próximos años incluyen la reducción de las oportunidades de formación y aprendizaje entre colegas; la recopilación de datos en el laboratorio o en la clínica, lo que retrasará la publicación de la investigación original; la creación de redes; las presentaciones en conferencias e invitaciones para la participación como panelistas; la concesión de subvenciones; y la incorporación y el desarrollo del equipo. Estos aspectos pueden limitar la capacidad de los EMCR cardiovasculares para recibir reconocimiento de colegas y, de esta forma, limitar la futura concesión de financiamiento para la investigación, becas y progresión profesional. Si se considera el efecto económico mundial de COVID-19 y las estrategias gubernamentales

*Las doctoras Kitsis y Marques contribuyeron de manera equitativa.

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

Palabras clave: COVID-19 ■ personal de investigación ■ personal

© 2020 American Heart Association, Inc.

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



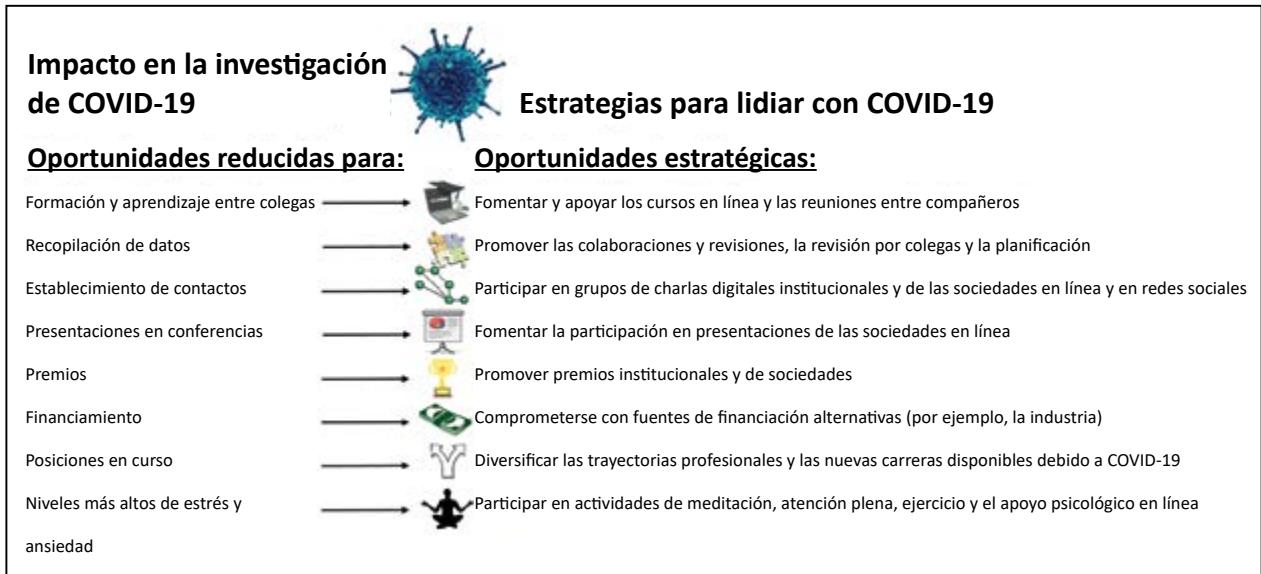


Figura. Impacto de la investigación y estrategias que los investigadores cardiovasculares en inicios y mediados de la carrera pueden usar para tener éxito durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).

para evitar la recesión, puede haber reducciones en el financiamiento de la investigación cardiovascular y en la disponibilidad de posiciones en curso en la academia y en la industria y, de esa forma, se reduce el personal dedicado al ámbito cardiovascular. Es probable que la prevalencia de ansiedad, depresión y trastorno por estrés postraumático aumente en todos los grupos de investigadores cardiovasculares,² en particular en aquellos que también son profesionales sanitarios, como cardiólogos y enfermeras. Existe una necesidad urgente de una acción unificada para ayudar a minimizar el impacto de COVID-19 en el sector de la investigación cardiovascular (Figura).

SOLUCIONES ESTRATÉGICAS PARA MINIMIZAR EL IMPACTO DE COVID-19 EN LA PROGRESIÓN PROFESIONAL

Un liderazgo fuerte con una comunicación y expectativas claras, pero con disposiciones flexibles, en todos los niveles, será fundamental para apoyar a los EMCR.

Las instituciones y sociedades o consejos podrían considerar la posibilidad de celebrar reuniones científicas anuales o series de seminarios en línea durante todo el año, de manera que los EMCR tengan la oportunidad de presentar su trabajo, participar como panelistas y obtener premios. Estos grupos también pueden aprovechar las redes sociales para ayudar a los EMCR mediante el desarrollo de grupos de charlas digitales (por ejemplo, el consejo *High Blood Pressure Research Council of Australia*), clubes de revistas (por

ejemplo, *Hypertension and the Nephrology Journal Club* en Twitter) y grupos cerrados de Facebook. Las sociedades y los consejos podrían proporcionar juntas de investigación donde los EMCR puedan publicar información sobre sus necesidades y aquellos con habilidades y datos coincidentes pueden comunicarse para iniciar nuevas colaboraciones, lo que aumentaría la productividad de ambas partes y minimizaría la pérdida de tiempo.

Los supervisores y gerentes podrían alentar y apoyar el aprendizaje en línea mediante la recomendación de una serie de tutoriales y cursos en línea gratuitos disponibles para que los EMCR aprendan habilidades nuevas y útiles, como la biología computacional. Esto también brinda una oportunidad para desarrollar habilidades de comunicación fuertes, incluidas aquellas necesarias para la divulgación científica. Un sistema de colegas en los equipos e instituciones podría usarse para aumentar el aprendizaje entre pares y promover nuevas colaboraciones. Los supervisores también pueden alentar a los EMCR a comunicarse con sus mentores y, si no hay un mentor disponible, se puede proporcionar ayuda al EMCR para que encuentre uno. Este es también un momento oportuno para patrocinar investigadores cardiovasculares brillantes fuera de nuestros propios equipos por medio de la invitación a EMCR externos para que den charlas en las reuniones de laboratorio.

Aunque la realización de experimentos y la recopilación de datos pueden no ser posibles, las formas alternativas para que los EMCR sean productivos y



mantengan el impulso incluyen el análisis de los datos existentes o la redacción de documentos de revisión, meta-análisis y revisiones sistemáticas. Sería útil familiarizarse con los biobancos (por ejemplo, el *UK Biobank*) y los repositorios de datos (por ejemplo, el *National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus*). El desarrollo de nuevas macros y herramientas de aprendizaje automático para la histología cardiorrenal, por ejemplo, aceleraría el análisis por imágenes y eliminaría el sesgo. Hacer que estas herramientas sean de acceso público beneficiaría a muchos investigadores. Los EMCR también podrían participar en la revisión por colegas y en la recopilación de datos del plan para cuando la investigación que no se relaciona con COVID-19 pueda continuar. Los EMCR que participan en los ensayos clínicos pueden completar las solicitudes de ética o planificar la incorporación de participantes; los investigadores de laboratorio pueden preparar nuevos protocolos, presentar ideas al equipo y pedir reactivos. Seguir una rutina o usar un calendario para planificar cada día puede ayudar a mantener la productividad. Los EMCR pueden explorar fuentes alternativas de financiamiento (por ejemplo, dentro de la industria) mientras que las vías tradicionales de financiamiento han reducido el acceso. La diversificación de las trayectorias profesionales también puede estar disponible después de COVID-19. El mantenimiento de una buena salud física y mental permitirá a los EMCR seguir trabajando productivamente y reducir el impacto de COVID-19 en sus carreras y su salud. Participar en actividades de ejercicio regular, meditación y atención plena o buscar asesoramiento en línea ayudará a los EMCR a mantenerse sanos.

OPORTUNIDADES POTENCIALES DESPUÉS DE LA PANDEMIA DE COVID-19

Aunque la pandemia de COVID-19 probablemente tendrá un efecto sustancial en las carreras de muchos EMCR, hay una serie de oportunidades potenciales que pueden surgir e influir en el trabajo en el futuro. Las actividades que anteriormente implicaban viajar, como los talleres y las conferencias, podrían presentarse virtualmente. Aunque no es un sustituto de la creación de redes de colegas, pueden surgir oportunidades para celebrar conferencias en línea o escuelas de capacitación, lo que permitiría la participación de los EMCR de países de bajos ingresos y de aquellos con responsabilidades de cuidadores y, de esta forma,

se mejoraría la diversidad. El uso de enfoques de telesalud, que en la actualidad se aceptan ampliamente para entrevistar a los participantes, puede aumentar el alcance de la investigación y permitir que los estudios de intervención se lleven a cabo en comunidades rurales y remotas a costos más bajos. Podrían usarse enfoques similares para promover la salud cardiovascular en las aulas, en donde los científicos pueden interactuar con, inspirar y educar a la próxima generación. Para la investigación de descubrimiento, la infección por COVID-19 es un ejemplo de por qué necesitamos valorar la investigación básica (*blue sky research*) para comprender los mecanismos y encontrar nuevas terapias, avanzar hacia la integración de sistemas y la comunicación entre tejidos en lugar de un enfoque de un solo gen e integrar lo antiguo (por ejemplo, el sistema renina-angiotensina) con lo nuevo (COVID-19). Debido a la posible divergencia de fondos de investigación gubernamentales tradicionales en otras vías para apoyar la atención de la salud y la economía mundial, el financiamiento de la investigación proveniente de fuentes alternativas será crucial para apoyar a los EMCR después de la pandemia de COVID-19. Si bien algunos países ya tienen un fuerte diálogo entre la industria y el mundo académico, esta puede ser una oportunidad para que otros países (como Australia) fomenten esa relación para apoyar a la fuerza de trabajo de investigación cardiovascular. Se justifica un cambio general en la cultura de la investigación cardiovascular, con claros caminos a futuro para la traducción, la innovación y la colaboración, como se describe en el llamado a la acción³ de la *American Heart Association* y por la *Australian Cardiovascular Alliance*.⁴ Los EMCR pueden ser los impulsores de esta transformación mediante la construcción de una cultura en función de la colaboración y la inclusividad dentro de los equipos y entre ellos.

En tiempos de incertidumbre, hay una certeza: Los investigadores cardiovasculares pueden continuar la participación, la colaboración, la innovación y la búsqueda de soluciones para algunos de los problemas médicos más complejos de nuestro tiempo. La amenaza a la progresión profesional solo es una parte de la crisis, también hay oportunidades. Un sector unificado y colaborativo seguirá teniendo éxito.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Rachel E. Climie, PhD, Sports Cardiology, Baker Heart and Diabetes Institute, Level 4, 99 Commercial Road, Melbourne, 3004, Australia; o Francine Z. Marques, PhD, Hypertension Research Laboratory, School of Biological



Sciences, Faculty of Science, Monash University, 25 Rainforest Walk, Clayton, Victoria, 3800, Australia. Email Rachel.Climie@baker.edu.au o Francine.marques@monash.edu

Afiliaciones

Sports Cardiology (R.E.C.) and Heart Failure Research Group (F.Z.M.), Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia. Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Australia (R.E.C.). Hypertension Research Laboratory, School of Biological Sciences, Faculty of Science, Monash University, Melbourne, Australia (F.Z.M.).

Declaración de conflicto de intereses

Ambas autoras cuentan con el apoyo de becas de la National Heart Foundation.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dolgin E. Young scientists flail in sink or swim system. November 13, 2017. Nature Index. <https://www.natureindex.com/news-blog/youngscientists-flail-in-sink-or-swim-system>. Accessed April 2, 2020.
2. Cullen W, Gulati G, Kelly BD. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM*. 2020;113:311-312. doi: 10.1093/qjmed/hcaa110
3. McClellan M, Brown N, Califf RM, Warner JJ. Call to action: urgent challenges in cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e44-e54. doi: 10.1161/CIR.0000000000000652
4. Figtree GA, Jennings G, Nicholls S, Graham RM. The Australian Cardiovascular Alliance: towards an integrated whole-of-nation strategy to address our major health burden. *Heart Lung Circ*. 2019;28:198-203. doi: 10.1016/j.hlc.2018.12.002



Identificación y caracterización de trayectorias de la vasculopatía de aloinjerto cardíaco después del trasplante cardíaco

Un estudio poblacional

ANTECEDENTES: La vasculopatía del aloinjerto cardíaco (VAC) es un importante factor que contribuye a la mortalidad de los receptores de trasplantes cardíacos. Poco se sabe acerca de los prototipos de las trayectorias de VAC en la población. La finalidad de este estudio era identificar los diferentes perfiles evolutivos de la VAC y determinar la contribución respectiva de los factores inmunitarios y no inmunitarios en la aparición de la VAC.

MÉTODOS: Los receptores de trasplantes cardíacos provenían de 4 centros académicos (*Pitié-Salpêtrière* y *Georges Pompidou Hospital*, París, *Katholieke Universiteit Leuven* y *Cedars-Sinai*, Los Ángeles; 2004–2016). Los pacientes se sometieron a una monitorización prospectiva a partir de protocolos, que consistía en angiografías coronarias repetidas junto con evaluaciones sistemáticas de parámetros clínicos, histológicos e inmunológicos. El principal resultado fue una predicción para la trayectoria de VAC. Se identificaron las trayectorias de VAC mediante el uso de modelos mixtos de clases latentes no supervisados. Luego, se identificaron las variables pronósticas independientes de las trayectorias de VAC y su asociación a la mortalidad.

RESULTADOS: Se incluyó un total de 1301 pacientes (815 en las cohortes europeas y 486 en las cohortes estadounidenses, respectivamente). La mediana de seguimiento tras el trasplante fue de 6,6 años (rango intercuartílico, 4–9,1) con 4710 angiografías coronarias analizadas. Se identificaron 4 perfiles distintos de trayectorias de VAC a lo largo de 10 años. Las 4 trayectorias se caracterizaron por (1) pacientes sin VAC a 1 año y sin evolución con el paso del tiempo (56,3%), (2) pacientes sin VAC a 1 año y evolución de VAC lenta de aparición tardía (7,6%), (3) pacientes con VAC leve a 1 año y evolución leve con el paso del tiempo (23,1%) y (4) pacientes con VAC leve a 1 año y evolución acelerada (13,0%). Este modelo mostró buena discriminación (0,92). Entre los factores predisponentes candidatos evaluados, se identificaron 6 factores predisponentes independientes iniciales de estas trayectorias: edad del donante ($P < 0,001$), sexo masculino del donante ($P < 0,001$), consumo de tabaco del donante ($P = 0,001$), dislipidemia del receptor ($P = 0,009$), anticuerpos específicos del donante contra el antígeno leucocítico humano de clase II ($P = 0,004$) y rechazo celular agudo $\geq 2R$ ($P = 0,028$). Las 4 trayectorias de VAC se manifiestan de manera concordante en la cohorte independiente de Estados Unidos con discriminación similar (0,97) y en diferentes escenarios clínicos y mostró gradientes de mortalidad por causa general ($P < 0,001$).

CONCLUSIONES: En una cohorte grande, prospectiva, multicéntrica y altamente fenotípica de receptores de trasplante cardíaco, se identificaron 4 trayectorias de VAC y sus respectivas variables pronósticas independientes. Nuestros resultados proporcionan la base para una evaluación en función de la trayectoria de los pacientes sometidos a un trasplante cardíaco para la estratificación temprana del riesgo, la monitorización de los pacientes y los ensayos clínicos.

REGISTRO: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Identificador único: NCT04117152.

Alexandre Loupy[Ⓛ], MD, PhD*

Dr. Guillaume Coutance, MD, PhD*

Dr. Guillaume Bonnet, MD*
:

Jigneh K. Patel, MD, PhD†

Xavier Jouven, MD, PhD†

Jon Kobashigawa, MD, PhD†

*Los doctores Loupy, Coutance y Bonnet contribuyeron por igual.

†Los doctores Patel, Jouven y Kobashigawa son autores principales.

La lista completa de autores está disponible en la página 25.

Palabras clave: aloinjertos ■ anticuerpos ■ arteriopatía coronaria ■ rechazo del injerto ■ trasplante cardíaco ■ análisis de clases latentes

Fuentes de financiación, ver página 26

© 2020 American Heart Association, Inc.

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



Perspectiva clínica

¿Qué hay de nuevo?

- Mediante la aplicación de un método estadístico no supervisado, se identificaron 4 trayectorias distintas de la evolución a largo plazo de la vasculopatía del aloinjerto cardíaco después del trasplante cardíaco en una cohorte europea grande y altamente fenotípica.
- Estas trayectorias de la vasculopatía del aloinjerto cardíaco se manifestaron de manera consecuente en una cohorte independiente de Estados Unidos y se asociaron con la mortalidad por toda causa.
- A partir de un enfoque integrador que permite el análisis preciso de la asociación independiente de cada factor de riesgo potencial inmunitario y no inmunitario, se identificaron 6 variables posibles independientes asociadas a la vasculopatía del aloinjerto cardíaco.

¿Cuáles son las implicancias clínicas?

- La solidez del patrón de 4 trayectorias y las variables pronósticas en los diferentes sistemas de salud apoyan la base para una evaluación en función de la trayectoria.
- La monitorización a partir de la trayectoria podría permitir la individualización de la monitorización del angiograma coronario y de las terapias médicas y, así, minimizar los angiogramas innecesarios en pacientes de bajo riesgo e intensificar el tratamiento y la monitorización de angiograma en pacientes de alto riesgo, y podría informar el diseño y optimizar la definición del criterio de valoración de los ensayos clínicos de última generación.

El número de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal está aumentando drásticamente en todo el mundo y es responsable de decenas de miles de muertes anualmente en Europa y en Estados Unidos.^{1,2} El trasplante cardíaco ortotópico (TCO) es el tratamiento máximo, pero está drásticamente limitado en cuanto a números.^{3,4} Aunque la supervivencia a corto plazo después del TCO ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, la supervivencia después de 1 año de trasplante se ha mantenido sin cambios a lo largo de los años, a pesar de los importantes avances en la inmunodepresión y la atención al paciente.^{5,6} En este contexto, la vasculopatía del aloinjerto cardíaco (VAC) es la tercera causa principal de mortalidad tardía y la principal causa de disfunción tardía del aloinjerto.⁷⁻⁹

La identificación de las trayectorias o de la evolución pronosticada por la VAC y sus respectivos factores de riesgo es una necesidad insatisfecha. El criterio de referencia actual para la monitorización de la VAC después del TCO cuenta con angiografías de protocolo que guían el tratamiento clínico de los pacientes, como las estrategias de prevención, los cambios terapéuticos y los criterios de valoración para los ensayos clínicos.^{10,11} Los enfoques actuales para la investigación de VAC se han limitado a los datos del registro. Hasta la fecha, ningún estudio se ha diseñado principalmente para realizar una evaluación prospectiva a partir de protocolos y estandarizada de la VAC junto con las características actuales del paciente, como los perfiles inmunológicos y biológicos, los fenotipos histológicos e información sobre tratamientos. Se realizó el presente estudio para determinar las características y los perfiles del desarrollo de la VAC a lo largo de los años con un objetivo específico: la identificación temprana de los factores que más contribuyen a la aparición de la VAC, que podría convertirse en un objetivo para guiar la atención al paciente.

Para lograr este objetivo, hicimos un estudio longitudinal prospectivo de cohortes que incluyó a receptores de trasplantes cardíacos consecutivos en diferentes cohortes de Europa y Estados Unidos. Se utilizó la información recopilada mediante evaluaciones de VAC repetidas a partir de protocolos, junto con la tipificación fenotípica clínica, biológica, histológica e inmunológica. Se determinó si un enfoque a partir de la trayectoria podría identificar prototipos sólidos de la evolución de la VAC que podrían estratificar a los pacientes en trayectorias de VAC distintas. Además, se identificó la contribución respectiva de las posibles características pronósticas inmunitarias y no inmunitarias de la evolución de la VAC durante 10 años y su asociación con la mortalidad por causas generales.

MÉTODOS

Los datos, métodos y materiales utilizados para llevar a cabo la investigación pueden obtenerse del autor correspondiente, previa solicitud razonable y de conformidad con la normativa *European General Data Protection Regulation*.

Diseño del estudio y participantes

Cohorte de derivación

La cohorte de derivación incluyó a 815 pacientes europeos consecutivos > 18 años que se inscribieron prospectivamente en el momento del TCO en 2 centros de



derivaciones franceses (Hospital la Pitié-Salpêtrière, París, n = 510; Hospital Europeo Georges Pompidou, París, n = 99) y 1 centro belga (Hospital Universitario Leuven, n = 206), quienes se sometieron al trasplante entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2016, y que estaban vivos 1 año después del trasplante y que se habían sometido al menos a 2 angiografías coronarias durante el seguimiento (de 1 a 10 años después del trasplante). Todos los datos se ingresaron en el momento del trasplante, a los 3 meses, 6 meses, 1 año después del trasplante y en las evaluaciones de las visitas anuales posteriores mediante el uso de un protocolo estandarizado para garantizar la armonización entre los centros de estudio. Además, se recopilaron episodios clínicos, como el rechazo sintomático. El día del trasplante y las visitas de 1 año después del trasplante incluyeron una evaluación clínica, biológica y funcional exhaustiva (ver Métodos y protocolo del estudio en los Métodos de los datos complementarios para acceder a los procedimientos detallados de la recolección de datos). Los datos se recuperaron de la base de datos en junio de 2019. Las juntas de revisión institucionales del grupo Paris Transplant Group (<https://paristxgroup.weebly.com/#>), Leuven University y Cedars-Sinai aprobaron el estudio. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito en el momento del trasplante (URL: <https://clinicaltrials.gov>; Identificador único: NCT04117152).

Cohorte independiente estadounidense

Se evaluó la solidez del patrón de la trayectoria europea en una cohorte independiente de 486 receptores de trasplante cardíaco > 18 años de 1 centro estadounidense (Cedars-Sinai Heart Institute, Los Ángeles, 2008 y 2016). Los conjuntos de datos de la cohorte independiente se recopilaron como parte de la práctica clínica de rutina, se ingresaron en las bases de datos del centro en cumplimiento de los requisitos normativos locales y nacionales y se enviaron de forma anónima a Paris Transplant Group.

Procedimientos y protocolos clínicos

Se hizo el seguimiento de todos los pacientes desde el momento del trasplante hasta el retrasplante, la muerte o la fecha de la obtención final de los datos.

Se definió el período basal a 1 año después del trasplante, en donde los receptores se sometieron a las evaluaciones simultáneas de angiografía coronaria, patología de aloinjerto, análisis de sangre habituales y evaluación de anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) circulante según un protocolo preespecificado. Todos los

pacientes incluidos en el estudio tenían, al menos, 2 medidas de VAC después de 1 año del trasplante (ver Métodos en los datos complementarios para acceder a una lista de parámetros evaluados para la cohorte de derivación).

Se registraron angiografías de VAC por protocolo de centro para todos los pacientes. La VAC se clasificó por paciente de acuerdo con la clasificación de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* como VAC 0 (no significativa), 1 (leve), 2 (moderada) y 3 (grave).¹² Los protocolos de los centros europeos para los datos de seguimiento incluyeron la medición de la VAC 1 año después del trasplante y cada 2 años a partir de entonces, y también en el momento de la indicación clínica. El protocolo del centro de Estados Unidos incluyó la medición de la VAC a las 6 semanas y 1 año después del trasplante, luego cada año a partir de entonces y también en el momento de la indicación clínica.

Se aplicó un protocolo preespecificado al análisis de la angiografía coronaria, que incluían la evaluación independiente por cardiólogos especialistas, la revisión completa de los casos con grado de VAC incierto y los análisis adicionales de las angiografías coronarias. Este enfoque detallado permitió mitigar el riesgo de clasificación incorrecta del grado de VAC. En la cohorte de derivación europea, 3 cardiólogos especialistas (G.B., G.C., M.-C.B.) revisaron un total de 2742 informes de angiografías coronarias de forma retrospectiva e independiente. En el caso de discrepancias entre los observadores o de un informe no concluyente, se revisaron las angiografías coronarias para llegar a un acuerdo (n = 454, 16,6%, principalmente la clasificación VAC1 de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*). En la cohorte independiente estadounidense se analizó un total de 1968 angiografías coronarias. Dos cardiólogos especialistas clasificaron todas las angiografías coronarias de acuerdo con el informe resumido recopilado prospectivamente durante el seguimiento del paciente.

Los anticuerpos contra HLA específicos del donante (AED) son anticuerpos desarrollados por el receptor y dirigidos contra los antígenos HLA de clase I o clase II del donante. Pueden ser preexistentes si estaban presentes antes del trasplante o *de novo* si se desarrollaron después del trasplante. Se evaluaron los AED circulantes contra HLA-A, HLA-B, HLA-Cw, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP mediante análisis de microesferas de flujo de antígeno único (los métodos se encuentran en los datos complementarios). Los datos de patología del aloinjerto cardíaco se registraron y clasificaron de acuerdo



con las clasificaciones de la *Society for Heart and Lung Transplantation* (clasificación de rechazo celular agudo: Grado 0R a 3R; clasificación de rechazo patológico mediado por anticuerpos: grado 0–3; los métodos se encuentran en los datos complementarios).^{13,14} Durante el primer año después del trasplante, se realizaron un total de 12 803 biopsias endomiocárdicas en la cohorte de derivación.

Medidas de resultados

El criterio de valoración principal fue la trayectoria de la VAC después del trasplante. El criterio de valoración secundario fue la evolución a la mortalidad por toda causa o el retrasplante. Los resultados se evaluaron de manera prospectiva en ambas cohortes en cada aniversario de trasplante, hasta el 30 de junio de 2019.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante el uso de medias y DE o la mediana y el rango intercuartílico, según correspondiera. Se compararon las medias y las proporciones entre los grupos mediante la prueba de la *t* de Student, el análisis de varianza (prueba de la *U* de Mann-Whitney para la intensidad fluorescente media de AED) o la prueba de la χ^2 (o la prueba exacta de Fisher, si procedía).

Derivación de las trayectorias de VAC postrasplante

Para no identificar las trayectorias que puedan ser afectadas por los sistemas de asignación y de tratamiento de pacientes en las cohortes y los países, llevamos a cabo los análisis en Europa y en Estados Unidos por separado. Las trayectorias de VAC se identificaron durante 10 años después del trasplante mediante el uso de modelos mixtos de clases latentes.¹⁵ Los modelos mixtos de clases latentes caracterizan las trayectorias en mediciones repetidas, con la suposición de que se pueden detectar varias subpoblaciones subyacentes (es decir, las clases latentes).¹⁶ Este enfoque no requiere el mismo número de medidas por paciente ni los mismos puntos temporales de medición. La clasificación inicial de VAC (1 año después del trasplante) y las pendientes de VAC fueron específicas para cada subpoblación identificada. Se compararon los modelos de trayectoria lineal con los modelos no lineales, incluidos los cuadráticos (*efecto t²*) y *splines*, y se confirmó la idoneidad de los modelos lineales utilizados para la identificación de las trayectorias. Además, probamos diferentes funciones de enlace para identificar el mejor modelo de ajuste.

En la convergencia del modelo, a cada paciente se le asignaron las probabilidades de pertenencia a cada trayectoria de VAC. A los pacientes se les asignó la clase a la que tenían la probabilidad de pertenencia más alta.

Definición del número óptimo de trayectorias VAC

El número de trayectorias VAC se definió de acuerdo con (1) el criterio de información bayesiana y el criterio de información Akaike, (2) la discriminación (es decir, la capacidad del modelo para clasificar específicamente a los pacientes en las trayectorias VAC), (3) la entropía (es decir, la capacidad del modelo para identificar distintas trayectorias VAC), y (4) la interpretabilidad del modelo, como se publicó anteriormente (consulte más detalles en el apéndice de los datos complementarios).^{16–18}

Posibles variables pronósticas de las trayectorias VAC

En la cohorte de derivación, se evaluaron las asociaciones entre las trayectorias VAC y los parámetros clínicos, histológicos, funcionales e inmunológicos en el momento del trasplante, durante el primer año y 1 año después del trasplante mediante la regresión logística multinomial. Los parámetros asociados a las trayectorias en el análisis monofactorial con $P < 0,10$ se incluyeron posteriormente en el modelo multifactorial. Se realizó eliminación gradual regresiva para obtener el modelo multifactorial final (ver Métodos en los datos complementarios).

Datos faltantes e imputación

Un total de 35 pacientes (4,29%) de la cohorte de derivación tenía, al menos, 1 elemento de datos faltantes para el modelo multinomial final. Se utilizó la imputación múltiple con ecuaciones encadenadas (paquete MICE R, con 20 conjuntos de imputaciones); los parámetros continuos se imputaron con bosque aleatorio, y los parámetros categóricos se imputaron con regresiones polinomiales.

Trayectorias de VAC y asociación con la mortalidad por toda causa

Las curvas de Kaplan-Meier se usaron para informar el tiempo hasta la ocurrencia de la mortalidad por toda causa de acuerdo con las trayectorias de VAC identificadas. El resultado de muerte o fallo del injerto se definió cuando un paciente murió o tuvo un retrasplante preventivo en la fecha de la extracción final de los datos (1 de junio de 2019).

Se utilizó R (versión 3.5.3, R Foundation for Statistical Computing) y STATA (versión 15, Data Analysis and Statistical Software) para los análisis descriptivos y de



Tabla 1. Características iniciales de los pacientes (cohorte de derivación europea y cohortes independientes estadounidenses)

Características	Todos los pacientes (4 centros, n = 1301)		Cohorte de derivación europea (3 centros, n = 815)		Cohorte independiente de estadounidense (1 centro, n = 486)		Valor P
	n		n		n		
Donante							
Edad, años, media (DE)	1299	40,29 (13,74)	815	43,56 (12,17)	484	34,77 (12,89)	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	1202	833 (69,3)	815	556 (68,22)	385	340 (70,10)	0,48
Tabaco, n (%)	1220	390 (31,97)	783	348 (44,44)	437	42 (9,61)	< 0,001
IMC ≥ 25 kg/m ² , n (%)	1257	608 (48,37)	815	347 (42,58)	442	261 (59,05)	< 0,001
Receptor							
Edad, años, media (DE)	1301	51,23 (13,36)	815	48,14 (12,77)	486	56,43 (12,72)	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	1300	975 (75)	815	632 (77,55)	485	343 (70,72)	0,006
Etnia blanca, n (%)	1300	933 (71,77)	815	619 (75,95)	485	314 (64,74)	< 0,001
Miocardopatía isquémica, n (%)	1298	453 (34,90)	815	265 (32,52)	483	188 (38,92)	0,019
ACM a largo plazo, n (%)	1300	268 (20,61)	815	150 (18,40)	485	118 (24,33)	0,009
Antecedentes de hipertensión, n (%)	1211	430 (35,51)	797	219 (27,48)	486	211 (50,97)	< 0,001
Diabetes mellitus, n (%)	1281	261 (20,37)	813	109 (13,41)	468	152 (32,48)	< 0,001
IMC ≥ 25 kg/m ² , n (%)	1296	564 (43,52)	815	327 (40,12)	481	237 (49,27)	0,001
Características de referencia de trasplante							
Trasplante combinado, n (%)	1300	83 (6,38)	815	33 (4,05)	485	50 (10,31)	< 0,001
Tiempo de isquemia fría, min, media (DE)	1282	177,5 (58,6)	815	183,0 (55,3)	467	167,8 (62,8)	< 0,001
Incompatibilidad de sexo (D femenino – R masculino), n (%)	1299	185 (15,38)	815	146 (17,91)	486	55 (11,36)	0,002
Incompatibilidades de CMV (D+/R–), n (%)	1266	247 (19,51)	815	164 (20,27)	486	83 (18,16)	0,36
Terapias inmunodepresoras							
Terapia de inducción ATG, n (%)	1282	991 (77,30)	815	773 (94,85)	467	218 (46,68)	< 0,001
Régimen inmunodepresor de 1 año							
Ciclosporina	1297	505 (38,86)	815	465 (76,35)	482	27 (5,60)	< 0,001
Tacrolimus	1297	792 (61,06)	815	144 (23,65)	482	455 (94,40)	< 0,001
MMF	1297	1113 (85,81)	815	732 (89,82)	482	381 (79,05)	< 0,001
Inhibidores de mTOR	1297	212 (16,35)	815	132 (16,20)	482	80 (16,60)	0,85
Perfil de riesgo cardiovascular postrasplante de 1 año							
Hipertensión tratada, n (%)	813	592 (72,82)	813	592 (72,82)		–	–
Diabetes mellitus, n (%)	813	177 (21,77)	813	177 (21,77)		–	–
Estatina, n (%)	1275	1178 (92,39)	789	692 (87,71)	486	470 (96,70)	< 0,001
LDL-c ≥ 1 g/L, n (%)	1126	536 (45,19)	794	386 (48,61)	392	150 (38,27)	0,001
Tabaco, n (%)	813	47 (5,78)	813	47 (5,78)		–	–
Inmunología e histología							
AED contra HLA, preexistente y 1 año (IFM ≥ 500), n (%)	1242	307 (24,72)	799	218 (27,28)	443	89 (20,09)	0,005
IFM de AED inmunodominante, preexistente y 1 año	1241		798		443		
Ninguna		935 (75,34)		581 (72,81)		354 (79,91)	
IFM: 500-2999		151 (12,17)		135 (16,92)		16 (3,61)	< 0,001
IFM: ≥ 3000		155 (12,49)		82 (10,28)		73 (16,48)	
AED contra HLA de clase II, preexistente y 1 año, n (%)	1241	215 (17,32)	798	150 (18,80)	443	65 (14,67)	0,07

(continúa)



Tabla 1. (continuación)

Características	Todos los pacientes (4 centros, n = 1301)		Cohorte de derivación europea (3 centros, n = 815)		Cohorte independiente de estadounidense (1 centro, n = 486)		Valor P
	n		n		n		
Rechazo celular agudo \geq 2R, n (%)	1301	140 (10,76)	815	108 (13,25)	486	32* (6,58)	< 0,001
Rechazo mediado por anticuerpos \geq pRMA1, n (%)	1094	104 (9,51)	608 [†]	76 (12,48)	486	28* (5,76)	< 0,001
Seguimiento							
Seguimiento, años, mediana (RIC)	1301	6,56 (4,72)	815	7,73 (5,14)	486	4,84 (3,23)	< 0,001

ACM indica asistencia circulatoria mecánica; AED, anticuerpos específicos de donantes; ATG (*antithymocyte globulins*), globulinas antitímocitos; CMV, citomegalovirus; HLA (*human leukocyte antigen*), antígeno leucocítico humano; IFM, intensidad de fluorescencia media; IMC, índice de masa corporal; LDL-c, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; MMF, mofetil micofenolato; mTOR (*mammalian target of rapamycin*), diana de rapamicina en células de mamífero; ; RAM, rechazo mediado por anticuerpos y RIC, rango intercuartílico.

*Solo estaba disponible la información del rechazo tratado en la cohorte independiente de Estados Unidos.

[†]El análisis retrospectivo de los criterios histológicos del rechazo mediado por anticuerpos pAMR1(H+) solo se realizó en los 2 centros franceses (Pitié-Salpêtrière y Georges Pompidou European Hospital, n = 609).

supervivencia. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos y todas las pruebas fueron bilaterales. Los detalles relativos a la interpretación de conceptos estadísticos importantes se proporcionan en los métodos de los datos complementarios.

RESULTADOS

Características de la cohorte de derivación europea y la cohorte independiente estadounidense

La cohorte de derivación europea (n = 815) y la cohorte independiente estadounidense (n = 486) comprendieron un total de 1301 pacientes incluidos de 4 centros de trasplante entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2016, que corresponde a 9298 años-paciente. La mediana de seguimiento tras el trasplante fue de 6,59 años (rango intercuartílico, 4–9,1). Las características resumidas de los pacientes, así como los procedimientos de trasplante, las políticas y los sistemas de asignación por centro participante, también se detallan en la Tabla 1 y en la Tabla I de los datos complementarios. Se utilizaron donantes mayores en la cohorte europea en comparación con la cohorte estadounidense ($43,6 \pm 12,2$ frente a $34,8 \pm 12,9$, $P < 0,001$). Los receptores fueron más jóvenes ($48,1 \pm 12,8$ frente a $56,4 \pm 12,7$, $P < 0,001$) con menos factores de riesgo cardiovasculares y miocardiopatía isquémica en el momento del trasplante en la cohorte europea. Las características basales detalladas, clasificadas según el centro en la cohorte de derivación, se muestran en la Tabla II de los datos complementarios.

El número total de medidas de VAC analizadas fue de 4710 ($3,6 \pm 1,6$ medidas por paciente), incluidas 2742 angiografías coronarias en la cohorte de derivación ($3,4 \pm 1,3$ por paciente) y 1968 en la cohorte independiente de Estados Unidos ($4,0 \pm 1,8$ por paciente). Los grados de VAC de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* se distribuyeron de la siguiente manera: 3354 VAC grado 0 (71,21%), 847 VAC grado 1 (17,98%), 358 VAC grado 2 (7,60%) y 151 VAC grado 3 (3,21%) del año 1 al año 10. Los grados de VAC fueron más altos en la cohorte europea que en la cohorte estadounidense (Tabla III de los datos complementarios). Ciento sesenta y seis de 1301 (12,76%) fueron diagnosticados con VAC grado > 0 en el primer año después del trasplante. Los resultados detallados de las angiografías coronarias y su evolución a lo largo de los años se describen en la Tabla IV de los datos complementarios.

Doscientos dieciocho pacientes (27,3%) y 89 pacientes (20,1%) presentaron AED contra HLA detectables en las cohortes europeas y estadounidenses, respectivamente, preexistentes o *de novo* con un 69,81% de AED de clase II. En total, 108 pacientes (13,3%) de la cohorte de derivación presentaron rechazo celular agudo \geq 2R y 76 pacientes (12,5%) de la cohorte de derivación francesa presentaron rechazo mediado por anticuerpos \geq 1 rechazo patológico mediado por anticuerpos. En la cohorte independiente estadounidense, donde solo se disponía de la información "rechazos tratados", 32 (6,6%) y 28 (5,8%) pacientes presentaron rechazo celular agudo tratado \geq 2R y rechazo mediado por anticuerpos tratado \geq 1 rechazo patológico mediado por anticuerpos, respec-



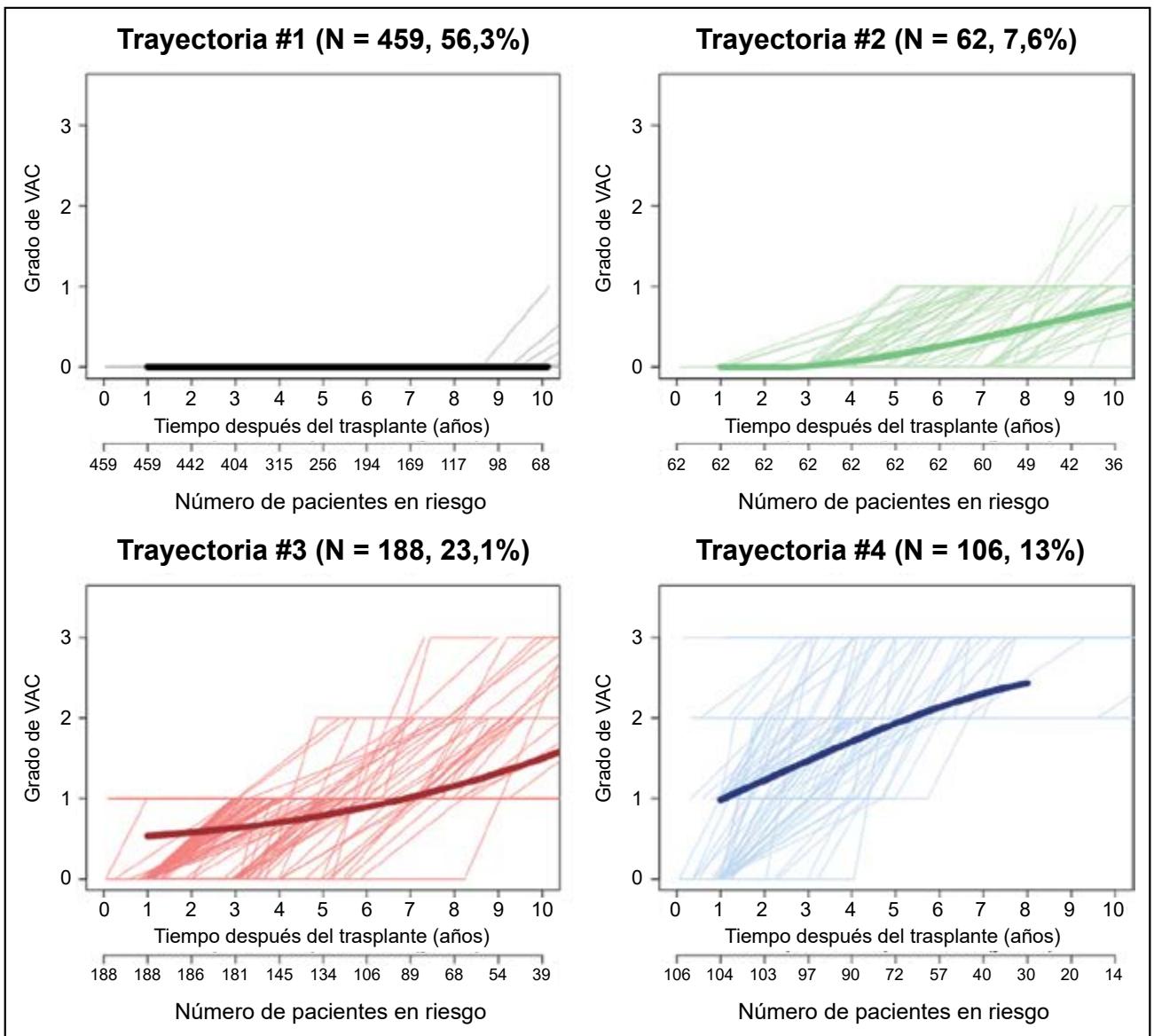


Figura 1. Perfiles distintos de las trayectorias de VAC identificadas después del trasplante en la cohorte de derivación europea (n = 815). Esta cifra representa el perfil principal de los grados de VAC identificados con modelos mixtos de clase latente. Cada paciente, representado por una trayectoria individual de VAC, fue asignado a la clase para la cual la probabilidad de pertenencia era la más alta. Discriminación = 0,92. La trayectoria 1 de VAC se componía de pacientes sin VAC a 1 año que permanecían estables con el tiempo; la trayectoria 2 de VAC se componía de pacientes sin VAC a 1 año, con un ligero aumento de VAC con el tiempo que comenzaba ≈4 años después del trasplante; la trayectoria 3 de VAC se componía de pacientes con grado de VAC intermedio a 1 año que presentaron un aumento moderado durante el seguimiento; y los pacientes de la trayectoria 4 de VAC presentaron un patrón de VAC intermedio a 1 año y aceleración en el tiempo. Las líneas gruesas representan la trayectoria de clase latente; las líneas finas representan la trayectoria individual del paciente con VAC. VAC indica vasculopatía del aloinjerto cardíaco.

tivamente. Los resultados detallados de las 12 803 biopsias endomiocárdicas se presentan en la Tabla V de los datos complementarios.

Identificación y caracterización de las trayectorias de VAC

Cohorte de derivación

Se identificaron 4 trayectorias distintas de VAC durante 10 años después del trasplante (Figura 1, Figuras I y II en

los datos complementarios); el modelo mostró una buena discriminación de 0,92 (0,96; 0,83; 0,93 y 0,88 para las trayectorias 1, 2, 3, y 4, respectivamente) y entropía de 0,82, lo que significa que el modelo separó adecuadamente las trayectorias (consulte los detalles sobre el modelo en la Tabla VI en los datos complementarios y en las Figuras III y IV en los datos complementarios).

Cohorte independiente estadounidense

Se aplicaron modelos mixtos de clase latente en la cohorte independiente estadounidense. El mejor mode-



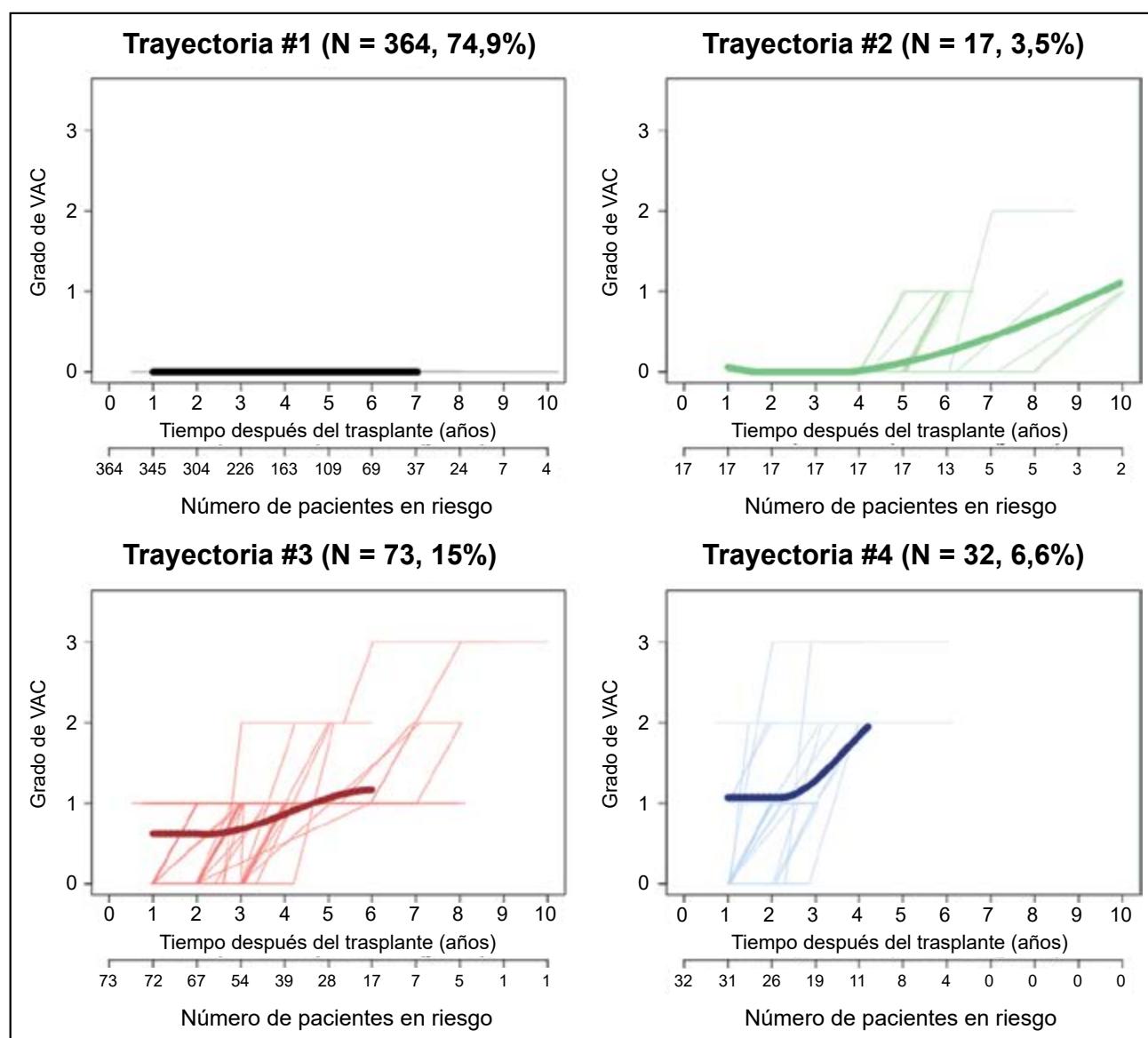


Figura 2. Trayectorias de la vasculopatía del aloinjerto cardíaco: solidez del patrón de 4 trayectorias en la cohorte independiente estadounidense. Se aplicaron modelos mixtos de clase latente en la cohorte independiente estadounidense. Los perfiles de VAC identificados en estos análisis independientes fueron similares a los identificados en la cohorte de derivación con una excelente discriminación de 0,97. Las líneas gruesas representan la trayectoria de clase latente; las líneas finas representan la trayectoria individual del paciente con VAC. VAC indica vasculopatía del aloinjerto cardíaco.

lo de ajuste identificó 4 perfiles de trayectorias VAC y confirmó la consistencia de los 4 perfiles previamente demostrados en la cohorte de derivación (Figura 2). En esta cohorte geográficamente distinta, el modelo mostró una excelente discriminación de 0,97 (0,93; 0,97; 0,88 y 0,92 para las trayectorias 1, 2, 3 y 4, respectivamente; consulte los detalles sobre el modelo en la Tabla VII de los datos complementarios).

La trayectoria 1 de VAC estaba compuesta por pacientes sin VAC a 1 año que se mantuvieron estables a lo largo del tiempo ($n = 823$, 63,26%, pendiente de VAC por año = $0,00 \pm 0,01$). Cabe destacar que, entre las 823 y las 2792 angiografías coronarias correspon-

dientes analizadas en la trayectoria 1, solo 6 (0,07%) pacientes tuvieron un aumento del grado de VAC durante los 10 años de observación.

La trayectoria 2 de VAC se componía de pacientes sin VAC a 1 año, con un aumento de inicio tardío de VAC a ≈ 4 años después del trasplante ($n = 79$, 6,07%, pendiente general de VAC por año = $0,11 \pm 0,12$). La trayectoria 3 de VAC estaba compuesta por pacientes de grado intermedio de VAC a 1 año que presentaron un aumento moderado durante el seguimiento ($n = 261$, 20,06%, pendiente de VAC por año = $0,18 \pm 0,16$). Los pacientes de la trayectoria 4 de VAC presentaron un patrón de VAC intermedio a 1 año y acelera-



Tabla 2. Variables pronósticas posibles de las trayectorias de VAC en la cohorte de derivación

Parámetros	n	Trayectoria 1 (n = 459)	Trayectoria 2 (n = 62)	Trayectoria 3 (n = 188)	Trayectoria 4 (n = 106)	Valor P
Donante						
Edad (incremento de 10 años)	815	–	1,23 (1,00-1,52)	1,80 (1,54-2,10)	1,91 (1,57-2,33)	< 0,001
Sexo (ref = femenino)	815	–	1,50 (0,83-2,70)	1,30 (0,90-1,88)	2,59 (1,52-1,88)	0,002
Hipertensión	788	–	1,42 (0,70-2,88)	1,56 (0,99-2,49)	2,08 (1,23-3,53)	0,035
Diabetes mellitus	790	–	1,02 (0,12-8,42)	2,87 (1,03-8,05)	3,11 (0,97-10,00)	0,003
Consumo de tabaco	783	–	1,32 (0,77-2,26)	1,55 (1,09-2,20)	2,00 (1,30-3,09)	0,004
IMC > 25 kg/m ²	815	–	1,61 (0,94-2,74)	1,64 (1,17-2,32)	1,92 (1,26-2,94)	0,002
Aclaramiento de creatinina ≤ 60 (mL·min ⁻¹ ·1,73 m ⁻²)	815	–	1,57 (0,75-3,29)	1,08 (0,64-1,85)	0,95 (0,48-1,89)	< 0,001
Causa vascular de muerte	815	–	1,11 (0,65-1,88)	1,56 (1,11-2,19)	1,75 (1,14-2,68)	0,013
Receptor						
Edad (incremento de 10 años)	815	–	0,98 (0,96-1,00)	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (0,99-1,03)	0,153
Sexo (ref = femenino)	815	–	1,17 (0,62-2,21)	1,50 (0,98-2,28)	1,79 (1,02-3,13)	0,081
Miocardopatía isquémica	815	–	0,57 (0,30-1,08)	1,00 (0,70-1,45)	1,64 (1,07-2,53)	0,022
Antecedentes de hipertensión	797	–	0,77 (0,40-1,47)	1,19 (0,81-1,75)	1,71 (1,08-2,70)	0,081
IMC > 25 kg/m ²	815	–	1,11 (0,64-1,92)	1,43 (1,01-2,01)	1,77 (1,15-2,70)	0,031
Características de referencia de trasplante						
Tiempo de isquemia fría (por incremento de 1 h)	815	–	1,08 (0,81-1,45)	0,99 (0,82-1,18)	0,87 (0,69-1,09)	0,565
Trasplante combinado	815	–	0,66 (0,15-2,89)	0,77 (0,32-1,83)	0,38 (0,09-1,65)	0,500
Incompatibilidades de CMV (D+/R-)	809	–	1,15 (0,61-2,18)	1,07 (0,71-1,63)	0,82 (0,47-1,42)	0,800
Terapias inmunodepresoras						
Terapia de inducción con inhibidor del receptor de interleucina-2 (ref = ATG)	815	–	1,18 (0,34-1,10)	1,72 (0,83-1,56)	1,64 (0,67-4,00)	0,467
Tacrolimus a 1 año (ref = ciclosporina)	815	–	0,51 (0,26-1,01)	0,47 (0,30-0,72)	0,36 (0,20-0,66)	< 0,001
Terapia con everolimus a 1 año	815	–	1,54 (0,81-2,94)	1,00 (0,63-1,60)	0,87 (0,48-1,59)	0,557
Factor de riesgo cardiovascular 1 año después de TCO						
Hipertensión tratada	813	–	0,78 (0,44-1,36)	1,10 (0,75-1,61)	1,71 (1,01-2,90)	0,123
Diabetes mellitus	813	–	1,04 (0,53-2,03)	1,52 (1,02-2,27)	1,70 (1,05-2,76)	0,070
Estatinas	789	–	2,86 (0,87-9,43)	0,79 (0,49-1,30)	1,38 (0,68-2,81)	0,090
LDL-c ≥ 1 g/L	815	–	1,39 (0,82-2,37)	1,76 (1,25-2,49)	1,84 (1,20-2,82)	0,002
Tabaco	813	–	2,02 (0,79-5,18)	1,06 (0,49-2,27)	1,54 (0,67-3,55)	0,462
Aclaramiento de creatinina >60 ml·min ⁻¹ ·1,73 m ⁻²	813	–	1,30 (0,76-2,21)	1,10 (0,78-1,54)	0,55 (0,35-0,86)	0,020
Inmunología e histología						
AED contra HLA (preexistente +1 años después del TCO)	799	–	0,45 (0,21-0,97)	1,49 (1,03-2,16)	1,31 (0,82-2,10)	0,007
AED contra HLA (preexistente +1 años después del TCO)	798	–				0,025
Clase I		–	0,51 (0,15-1,71)	1,08 (0,57-2,02)	1,37 (0,67-2,80)	
Clase II		–	0,42 (0,16-1,10)	1,72 (1,13-2,61)	1,30 (0,75-2,25)	
Rechazo celular agudo ≥ 2R durante el 1 ^{er} año	815	–	2,39 (1,23-4,63)	1,25 (0,75-2,10)	1,79 (1,00-3,18)	0,042
Rechazo mediado por anticuerpos ≥ pAMR1 durante el 1 ^{er} año	608	–	1,78 (0,82-3,84)	1,21 (0,69-2,14)	0,53 (0,22-1,31)	0,104

Esta tabla muestra la relación de parámetros clínicos, inmunológicos, funcionales y estructurales asociados a las trayectorias de VAC en el análisis de regresión multinomial monofactorial. La trayectoria de referencia fue la trayectoria 1, incluidos los pacientes sin VAC al año y que se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. ACM indica asistencia circulatoria mecánica AED, anticuerpos específicos de donantes; ATG (*antithymocyte globulins*), globulinas antitímocitos; CMV, citomegalovirus; HLA (*human leukocyte antigen*), antígeno leucocítico humano; IMC, índice de masa corporal; LDL-c, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; RAM rechazo mediado por anticuerpos; TCO, trasplante cardíaco y VAC, vasculopatía del aloinjerto cardíaco.



Tabla 3. Factores asociados a las trayectorias de VAC en análisis multifactoriales en la cohorte de derivación

Parámetros	Trayectoria 1 (n = 459)	Trayectoria 2 (n = 62)	Trayectoria 3 (n = 188)	Trayectoria 4 (n = 106)	Valor P
Donante					
Edad (incremento de 10 años)	–	1,27 (1,02-1,58)	1,90 (1,62-2,24)	2,17 (1,75-2,70)	< 0,001
Sexo (ref = femenino)	–	1,66 (0,90-3,06)	1,82 (1,23-1,71)	3,76 (2,14-6,60)	< 0,001
Tabaco	–	1,36 (0,79-2,34)	1,72 (1,19-2,48)	2,23 (1,41-3,53)	0,001
Factor de riesgo cardiovascular 1 año después del trasplante					
LDL-c \geq 1 g/L	–	1,37 (0,80-2,35)	1,71 (1,19-2,46)	1,79 (1,14-2,82)	0,009
Inmunología e histología					
AED contra HLA de clase II, preexistente + 1 años después del TCO (ref = ninguna)	–	0,47 (0,18-1,22)	1,95 (1,25-3,04)	1,47 (0,82-2,62)	0,004
Rechazo celular agudo \geq 2R durante el 1 ^{er} año	–	2,39 (1,22-4,68)	1,29 (0,75 -2,21)	1,98 (1,07-3,65)	0,028

Esta tabla muestra la relación de parámetros clínicos, inmunológicos, funcionales y estructurales asociados a las trayectorias de VAC en el análisis de regresión multinomial multifactoriales. La trayectoria de referencia fue la trayectoria 1, incluidos los pacientes sin VAC al año y un grado estable de VAC a lo largo del tiempo. AED indica anticuerpos específicos del donante; HLA (*human leukocyte antigen*), antígeno leucocítico humano; LDL-c, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; TCO, trasplante cardíaco y VAC, vasculopatía del aloinjerto cardíaco.

ción en el tiempo (n = 138, 10,61%, pendiente de VAC por año = $0,40 \pm 0,50$).

Variables pronósticas posibles clínicas, funcionales, estructurales e inmunológicas de las trayectorias de VAC

Los donantes, los receptores, el trasplante, la inmunodepresión y las características inmunológicas de acuerdo con la trayectoria de VAC se detallan en la Tabla VIII de los datos complementarios.

Se investigó un total de 60 factores clínicos, funcionales, estructurales e inmunológicos de las trayectorias de VAC. Los principales resultados de los análisis monofactoriales realizados en la cohorte de derivación se presentan en la Tabla 2. Se identificaron 17 variables significativas a las trayectorias: 8 factores de riesgo relacionados con los donantes (edad: $P < 0,001$; sexo: $P = 0,002$; hipertensión: $P = 0,035$; diabetes mellitus: $P = 0,003$; consumo de tabaco: $P = 0,004$; índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²: $P = 0,002$; aclaramiento de creatinina ≤ 60 mL/min: $P < 0,001$; causa vascular de muerte: $P = 0,013$), 4 variables de receptores pretrasplante (sexo: $P = 0,081$; miocardiopatía isquémica: $P = 0,022$; hipertensión: $P = 0,081$; índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²: $P = 0,031$), 1 variable de terapia inmunopresora (tipo de inhibidor de la calcineurina: $P < 0,001$), se evaluaron 4 variables de perfil cardiovascular a 1 año después del trasplante (diabetes mellitus: $P = 0,07$; terapia con estatinas: $P = 0,09$; colesterol de lipoproteína

de baja densidad ≥ 1 g/L: $P = 0,002$; aclaramiento de creatinina: $P = 0,02$), 4 parámetros inmunológicos (presencia preexistente o *de novo* en el primer año de AED contra HLA: $P = 0,007$; AED inmunodominante de clase II: $P = 0,025$; grado de rechazo celular $\geq 2R$ durante el primer año después del trasplante: $P = 0,042$; episodio de rechazo mediado por anticuerpos durante el primer año: $P = 0,104$).

Después de análisis multifactoriales, se identificaron las siguientes variables pronósticas posibles de las trayectorias de VAC: (1) edad del donante ($P < 0,001$), (2) sexo del donante ($P < 0,001$), (3) consumo de tabaco del donante ($P = 0,001$), (4) colesterol de lipoproteínas de baja densidad del receptor ≥ 1 g/dL 1 año después del trasplante ($P = 0,009$), (5) perfil inmunológico del receptor definido por la presencia de anticuerpos específicos del donante contra HLA de clase II circulantes preexistentes o *de novo* ($P = 0,004$) y (6) lesión de aloinjerto definida por el rechazo celular agudo $\geq 2R$ que se produce en el primer año después del trasplante ($P = 0,028$; Tabla 3).

Proyección de las trayectorias de VAC de 10 años individuales del paciente en función de los factores de riesgo evaluados en el primer año después del trasplante

A partir de las variables posibles independientemente asociadas a las trayectorias de VAC identificadas en los



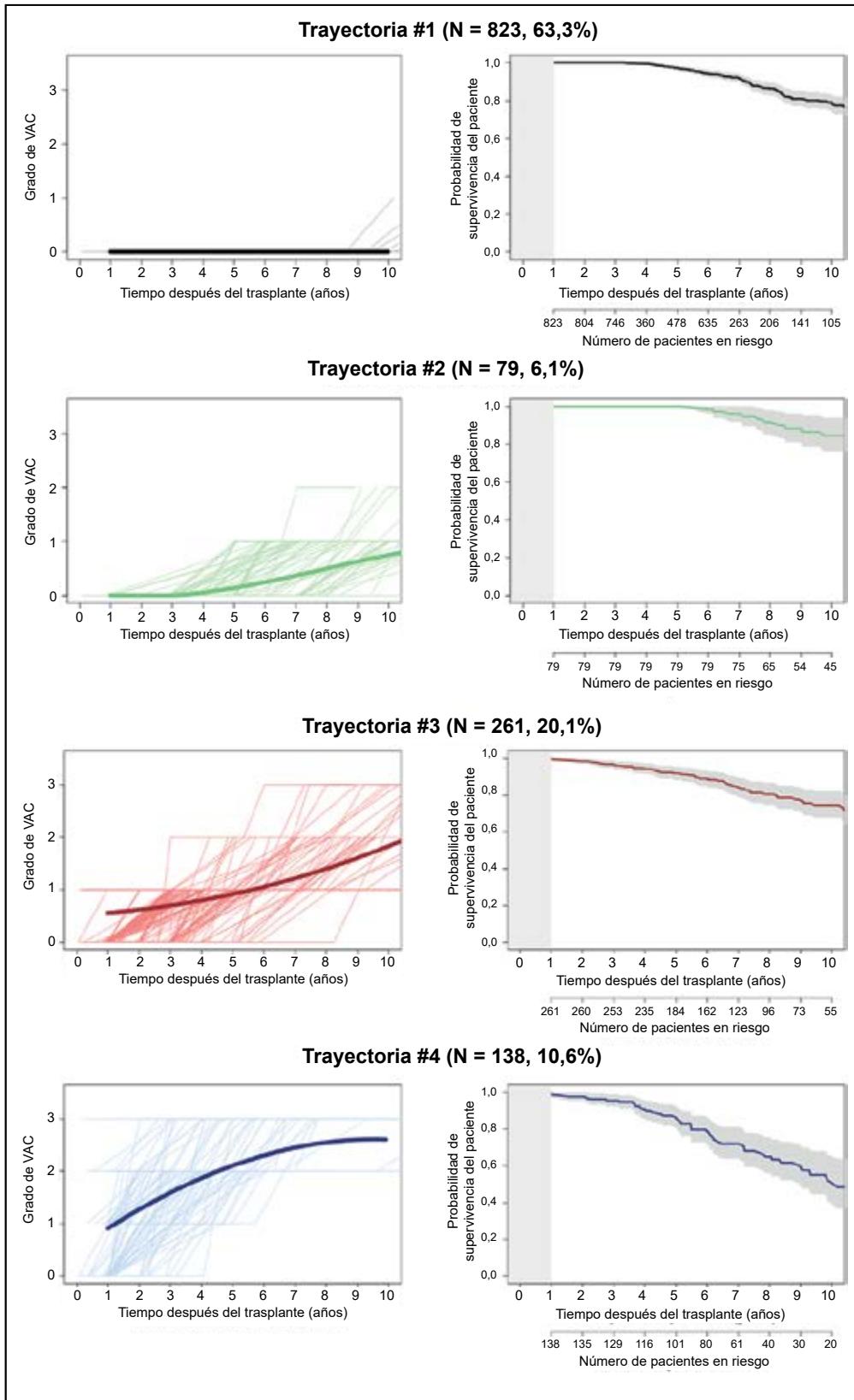


Figura 3. Probabilidad de supervivencia general a 10 años según la trayectoria de VAC en la cohorte general (n = 1301).

Las trayectorias 3 y 4 de VAC se asociaron a tasas de mortalidad más altas (supervivencia del paciente a 10 años del 73,43% [IC del 95%, 65,18–80,02] y del 51,89% [IC del 95%, 38,76–63,51], respectivamente) en comparación con las trayectorias 1 y 2 que se caracterizaron por una supervivencia del paciente a 10 años del 80,01% (IC del 95%, 76,38–84,82) y del 83,49% (IC del 95%, 71,34–90,80), respectivamente ($P < 0,001$).



análisis anteriores, elaboramos una interfaz en línea para proporcionar a los médicos una herramienta lista para usar que proyecta las trayectorias de VAC (https://transplant-prediction-system.shinyapps.io/CAV_trayectorias/). Los médicos pueden introducir los parámetros individuales de 1 paciente y se proporcionan 4 probabilidades de pertenencia para cada trayectoria, que corresponden a la progresión personalizada de la evolución futura probable de VAC del paciente. Un paciente que se proyecta que pertenecerá a la trayectoria 1 en el año 1 tiene una probabilidad de 0,07% de tener una angiografía coronaria que muestra un aumento del grado de VAC dentro de los 10 años de seguimiento. En la Tabla IX de los datos complementarios se ofrecen ejemplos sobre la aplicación clínica de la trayectoria en pacientes de la vida real.

Asociación entre las trayectorias de VAC y la mortalidad por causas generales

Las trayectorias también se asociaron a la mortalidad. Durante el seguimiento, un total de 198 pacientes murieron. Se encontró que las trayectorias 3 y 4 de VAC se asociaron a tasas de mortalidad más altas (supervivencia del paciente a 10 años del 73,43% [IC del 95%, 65,18–80,02] y del 51,89% [IC del 95%, 38,76–63,51], respectivamente), en comparación con las trayectorias 1 y 2 que se caracterizaron por una supervivencia del paciente a 10 años del 80,01% (IC del 95%, 76,38–84,82) y del 83,49% (IC del 95%, 71,34–90,80), respectivamente (prueba del orden logarítmico: $P = 0,001$; Figura 3).

Análisis de sensibilidad

Se realizaron varios análisis de sensibilidad para probar la solidez y generalizabilidad de las trayectorias de VAC y las variables pronósticas posibles en diferentes subpoblaciones y escenarios clínicos.

Trayectorias de VAC y efecto del centro

Para considerar un posible sesgo en la evaluación de las variables posibles asociadas a las trayectorias de VAC, el centro también se introdujo en el modelo final multifactorial y no modificó el conjunto de parámetros de independientes asociados a las trayectorias (Tabla X en los datos complementarios). Además, cuando se realizó el modelo multifactorial mediante la incorporación de las cohortes estadounidenses a la cohorte de derivación, las 6 variables pronósticas, posibles, independientes que predominaron en los análisis principales permanecieron sin cambios (Tabla XI en los datos complementarios).

Variables pronósticas, posibles, inmunitarias de la trayectoria de la VAC

Cuando el rechazo histológico mediado por anticuerpos fue forzado en el modelo multifactorial final, mostró una tendencia de asociación ($P = 0,07$) a la trayectoria de VAC, pero fue superada por el estado de AED contra HLA circulante.

Coherencia de las trayectorias de VAC según el momento de la primera evaluación de VAC

Se probó y se confirmó la solidez de los perfiles de las trayectorias de VAC cuando la evaluación de VAC comenzó antes del año 1 después del trasplante (discriminación = 0,89). También se confirmó la coherencia de las trayectorias cuando se evaluó por primera vez la VAC a los 2 años después del trasplante (discriminación = 0,90).

Por último, se encontró un patrón similar de 4 trayectorias cuando se realizaron los análisis de modelos mixtos de clase latente estratificados según los países de la cohorte de derivación (Francia: Figura I en los datos complementarios; Bélgica: Figura II en los datos complementarios).

Estado del citomegalovirus y VAC

No se encontró asociación entre el estado de citomegalovirus del donante (D) y el receptor (R) en el momento de trasplante (es decir, D–/R–, R+, D+/R–) con las trayectorias de VAC. La aparición de infección por citomegalovirus durante el primer año después del trasplante (se probaron 2 cargas virales umbrales: $\geq 10\,000$ UI/mL y ≥ 1000 UI/mL) no se asociaron a las trayectorias de VAC.

Inhibidores de la señal de proliferación y VAC

No se encontró ninguna asociación entre el uso de inhibidores de la señal de proliferación 1 año después del trasplante y las trayectorias VAC. El uso de inhibidores de la señal de proliferación no difirió significativamente entre las trayectorias (Tabla 1; $P = 0,53$). La regresión logística multinomial no encontró asociaciones entre el uso de inhibidores de la señal de proliferación a 1 año y VAC ($P = 0,56$). Por último, cuando el uso de inhibidores de la señal de proliferación fue forzado en el modelo final de regresión multinomial multifactorial, el conjunto de parámetros asociados independientemente a la VAC encontrados en los análisis principales no fue modificado.

DISCUSIÓN

En este estudio internacional de 1301 receptores de TCO con tipificación fenotípica y evaluación repetida a



partir de los protocolos de VAC durante 10 años (4710 angiografías coronarias), en combinación con el perfil histológico (12 803 biopsias) y el perfil inmunitario, se identificaron 4 trayectorias distintas de evolución de VAC a largo plazo por primera vez mediante un enfoque no supervisado. Se demostró que las 4 trayectorias eran coherentes en cohortes geográficamente distintas incorporadas en Europa y Estados Unidos. Se encontró que estas trayectorias fueron muy variadas para diferentes afecciones relacionadas con las características de los donantes y receptores, procesos de enfermedad en curso y perfiles inmunitarios que pueden determinarse en una etapa temprana después del trasplante, al identificar los posibles desencadenantes para el tratamiento. Además, la evaluación de la trayectoria del paciente que se puede realizar en una etapa temprana después del trasplante puede informar el diseño y optimizar la definición del criterio de valoración de los ensayos clínicos de última generación.

Fortalezas del estudio y novedades

En este estudio, se aplicó el siguiente proceso de desarrollo de 3 pasos: identificación de diferentes trayectorias de VAC, identificación de variables pronósticas asociadas a cada trayectoria y desarrollo de una nueva herramienta de estratificación de riesgo.

A pesar de la importancia de la evaluación de la angiografía coronaria como tratamiento estándar después del TCO, ningún estudio ha caracterizado trayectorias a largo plazo mediante el uso de cohortes grandes de trasplante no seleccionadas con una monitorización longitudinal de VAC predeterminada junto con una tipificación del fenotipo profunda del paciente, incluidas las características del donante y del receptor, histología, inmunología y tratamiento en función de múltiples evaluaciones postrasplante. Más allá del novedoso diseño del estudio, la ventaja original de nuestro enfoque de trayectoria sobre el análisis tradicional es su capacidad para mapear la evolución de la VAC y clasificar a los individuos en grupos distintos. Por lo tanto, este enfoque no solo ayudó a conceptualizar las trayectorias a largo plazo de la VAC, sino que también permitió sondear la heterogeneidad de la población y la susceptibilidad al cambio en la VAC a lo largo de la vida. Además, se cree que la identificación de los perfiles de evolución en el tiempo de una enfermedad crónica con un enfoque no supervisado y la investigación de si estos perfiles se manifiestan de manera coherente entre centros y países pueden proporcionar una importante orientación de la universalidad potencial de la enfermedad y sus determinantes, que tiene grandes implicaciones considera-

bles para la investigación futura, en particular, para el asesoramiento de pacientes, y también para la elección de terapias. Nuestro enfoque holístico se inclinó por el desarrollo de una herramienta integrada de estratificación del riesgo individual, destinada a mejorar el tratamiento y el seguimiento clínico.

Importancia clínica de las trayectorias de VAC

Las 4 trayectorias distintas identificadas representan diferentes perfiles de la evolución de la VAC a lo largo del tiempo. La trayectoria 1 de VAC se caracteriza por la ausencia de VAC a lo largo del tiempo, la trayectoria 2 por un inicio leve y tardío de VAC, la trayectoria 3 por un inicio temprano con evolución progresiva de VAC y la trayectoria 4 por un inicio temprano con evolución rápida de VAC. Desde una perspectiva clínica, estos resultados podrían ayudar a refinar el tratamiento de VAC. Sin embargo, el protocolo de monitorización de la angiografía coronaria podría adaptarse a la evolución del riesgo de VAC y, por lo tanto, a la probabilidad de pertenencia a cada trayectoria. Los pacientes con una alta probabilidad de pertenecer a la trayectoria 1 podrían monitorearse de manera menos intensiva, lo que se traduce en el ahorro de costos y en evitar riesgos de procedimiento. Por el contrario, los pacientes con una alta probabilidad de pertenecer a las trayectorias 3 y 4, en riesgo de evolución de VAC, podrían beneficiarse de un seguimiento más riguroso invasivo y una estratificación temprana para el uso de inhibidores de la señal de proliferación que se ha demostrado que reducen la evolución de la VAC.¹⁹ Estas trayectorias también pueden mejorar la estratificación del pronóstico después del trasplante cardíaco porque las trayectorias 3 y 4 están asociadas a un riesgo significativamente mayor de mortalidad general.

Importancia de las características pronósticas inmunitarias asociadas a las trayectorias de VAC

En este estudio también se enfatiza la interacción entre las características del donante y del receptor, el perfil inmunitario del aloinjerto y la lesión del aloinjerto existente y las trayectorias de VAC a largo plazo. Las asociaciones entre estas características y las trayectorias de VAC proporcionan una visión mecanicista. Los AED de clase II parece ser un importante desencadenante de la VAC en nuestra cohorte. Tanto los estudios experimentales como los clínicos respaldan nuestros resultados.^{8,20-25} La expresión de antígenos HLA de clase II por



las células endoteliales requiere su activación. Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales asociados a la trayectoria 3, tanto derivados del donante como del receptor, promueven la inflamación y activación endoteliales y el aumento de los datos indica que los linfocitos citolíticos naturales (*natural-killer cell*) desempeñan una función fundamental en la aparición de la aterosclerosis inmunológica.^{22,26,27}

Se encontró que el rechazo celular agudo ≥ 2 componentes R es un factor de riesgo independiente para la evolución de VAC. Por un lado, el rechazo celular grave podría acelerar agudamente la VAC al promover la inflamación local y el reclutamiento de otras células inmunitarias. Por otra parte, el rechazo celular se ha reconocido como un factor de riesgo para el desarrollo de AED *de novo*.²⁸ En la cohorte de derivación francesa, los pacientes con ≥ 1 episodio de rechazo celular agudo $\geq 2R$ tenían el doble de probabilidades de presentar AED *de novo* que los pacientes sin rechazo celular agudo (17/60 [25,3%] en comparación con 55/315 [14,9%]; $P = 0,01$).

Se encontraron asociaciones marginales entre el rechazo mediado por anticuerpos y las trayectorias de VAC en nuestra cohorte, lo que contrasta con una asociación sólida a la presencia de AED contra HLA preexistente o *de novo*. Los AED pueden ser un marcador más sensible de alosensibilidad que el rechazo mediado por anticuerpos. Aunque el rechazo agudo y grave mediado por anticuerpos se ha asociado a formas fulminantes de VAC,²⁹ esta entidad es poco frecuente y la inflamación crónica del aloinjerto inducida por la alosensibilidad puede ser un desencadenante de VAC en la población. El rechazo crónico mediado por anticuerpos no se ha identificado adecuadamente en los aloinjertos cardíacos a diferencia del trasplante renal. Este proceso subclínico de la enfermedad podría no ser captado por la histología de 1 año.

No se encontró asociación entre el estado del citomegalovirus y la VAC. Debido a que el presente estudio presenta una imagen contemporánea de TCO, podría ser que las estrategias de profilaxis hayan modificado la expresión clínica y, por lo tanto, las asociaciones entre el citomegalovirus y la VAC.

Solidez de los 4 perfiles de trayectoria y perspectivas para la estratificación del riesgo del paciente y la monitorización del paciente

Es notable que, a pesar de la identificación sin preconcepciones de 4 trayectorias de VAC en la cohorte de

derivación, también se detectaron trayectorias muy similares en la cohorte de Estados Unidos. Esta solidez del mismo conjunto de trayectorias y variables prospectivas para pacientes en sistemas sanitarios diferentes promueve la idea de que los mismos factores independientes impulsan la evolución de la VAC en todo el mundo. Aunque las proporciones de pacientes en cada trayectoria difirieron entre las cohortes, lo que refleja la variabilidad intrínseca en la demografía y las prácticas de TCO en los distintos países, nuestros resultados sugieren el uso de estos perfiles con los receptores de TCO primero y luego adaptar el plan para la monitorización del aloinjerto y la terapia futura en función de la categoría. En consecuencia, para hacer factible la monitorización en función de la trayectoria de los pacientes en la práctica contemporánea, desarrollamos una interfaz en línea fácil de usar que permite a los médicos pronosticar el futuro probable y personalizado de la trayectoria de VAC de un paciente determinado.

Este enfoque para determinar las trayectorias de los pacientes aporta una dimensión más amplia a los enfoques tradicionales que se derivan de 1 único resultado de angiografía coronaria y parámetros seleccionados –pero limitados– o que, en cambio, se realizan en función de algunas mediciones en cohortes sin protocolo. Si se considera la evolución de la VAC a largo plazo, se podría aprovechar más información sobre cambios sutiles y podría ser un complemento importante de las prácticas médicas actuales.

Aunque no ha sido validada por las autoridades reguladoras de los fármacos, la VAC es un importante criterio de valoración clínico principal para los ensayos clínicos pasados y en curso en trasplantes cardíacos.^{7,19,30} Las modalidades de imágenes endocoronarias, ya sea ecografía intravascular o tomografía de coherencia óptica, tienen la capacidad de detectar lesiones coronarias tempranas mientras que la angiografía coronaria sigue siendo normal. El cambio máximo en el grosor de la íntima desde el inicio hasta 1 año o de 1 a 5 años después del trasplante se ha asociado a resultados cardiovasculares.^{31,32} Todos los estudios en curso centrados en la VAC en curso registrados en clinicaltrials.gov ($n = 18$) tienen un criterio de valoración de inhibidores de la señal de proliferación/tomografía de coherencia óptica. Sin embargo, los procedimientos de imágenes endocoronarias son invasivos, tienen complicaciones específicas y no están disponibles en todos los centros.³³ Además, la angiografía coronaria mantiene el grado de certidumbre más alto para el monitoreo de VAC, aunque el diagnóstico se realiza generalmente después de varios años del proceso de la enfermedad.¹² El enfo-



que de la trayectoria de clase latente también es prometedor como medida de resultado. En la mayoría de los ensayos, la duración del seguimiento es demasiado breve para esperar un gran cambio en la VAC. Este enfoque también podría utilizarse como instrumento de incorporación de pacientes a los estudios prospectivos para enriquecer una población con riesgo alto de VAC.

Limitaciones del estudio

Hay que señalar varias limitaciones del estudio. En primer lugar, se obtuvo un número limitado de trayectorias que pueden no reflejar con precisión cada perfil de VAC posible. No obstante, la buena discriminación de nuestro modelo de elaboración de trayectorias indica que estas trayectorias pueden resumir con mesura las características predominantes de los aloinjertos de pacientes en nuestra población sin una pérdida significativa de información. En segundo lugar, hay características no medidas de los receptores y aloinjertos, como los anticuerpos no HLA o los biomarcadores circulatorios inflamatorios que pueden afectar las trayectorias de VAC y podrían explorarse en estudios futuros. En tercer lugar, la falta de un angiograma temprano en la cohorte europea podría ser una limitación para la interpretación del origen de las lesiones de las arterias coronarias. Sin embargo, se encontraron fuertes correlaciones entre los factores de riesgo cardiovascular de los donantes y los angiogramas de 1 año, lo que indica que la arteriopatía coronaria transmitida por los donantes representa una parte significativa de las lesiones coronarias observadas 1 año después del trasplante. En cuarto lugar, aunque un cardiólogo intervencionista experto realiza los angiogramas coronarios, estos pueden carecer de la sensibilidad para detectar signos tempranos o patrones difusos de VAC. El presente estudio se diseñó específicamente a partir de la evaluación angiográfica porque está ampliamente disponible y es un estándar de práctica con la ventaja de tener un esquema de clasificación internacional. Sin embargo, estamos de acuerdo en que la evaluación de la VAC por angiograma puede ser menos sensible que los inhibidores de la señal de proliferación. En quinto lugar, debido al diseño del estudio, se consideraron los posibles factores de riesgo evaluados en el momento del trasplante, durante el primer año o 1 año después del trasplante. Reconocemos que el análisis del impacto de los factores de riesgo/protección después del primer año del trasplante, como el uso de inhibidores de la proliferación, sigue siendo una cuestión importante que merece estudios específicos. Por último, las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y los procesos de recha-

zo se identificaron 1 año después del trasplante como factores fuertes, independientes y potencialmente modificables asociados con la aparición de la VAC. No obstante, nuestro estudio fue observacional y no se diseñó como un ensayo clínico.

En conclusión, este análisis adopta un enfoque original para analizar y caracterizar, por primera vez, las trayectorias de la VAC a largo plazo después del TCO asociadas a la mortalidad general. También encontramos que las trayectorias identificadas de VAC y sus variables pronósticas no inmunitarias podrían ser generalizables y transportables a todos los centros en diferentes continentes. Nuestros resultados proporcionan una nueva herramienta importante para mejorar el enfoque de monitoreo y estratificación de riesgo de los receptores de trasplantes cardíacos, y potencialmente sienta las bases para una racionalización del uso de angiogramas coronarios e intervenciones terapéuticas.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 15 de noviembre de 2019; aceptado el 10 de abril de 2020.

El crédito de la Formación médica continua (CME, *Continuing medical education*) está disponible para este artículo. Para realizar el cuestionario acceda a <http://cme.ahajournals.org>.

Se puede acceder a los Datos complementarios disponibles solo en línea con este artículo en <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044924>.

Autores

Alexandre Loupy, MD, PhD^{*}; Guillaume Coutance, MD, PhD^{*}; Guillaume Bonnet, MD^{*}; Jan Van Keer, MD; Marc Raynaud, MSc; Olivier Aubert, MD, PhD; Marie-Cécile Bories, MD; Maud Racapé, PhD; Daniel Yoo, MSc; Jean-Paul Duong Van Huyen, MD, PhD; Patrick Bruneval, MD, PhD; Jean-Luc Taupin, MD, PhD; Carmen Lefaucheur, MD, PhD; Shaida Varnous, MD; Pascal Leprince, MD, PhD; Romain Guillemain, MD; Jean-Philippe Empana, MD, PhD; Ryan Levine, BA; Maarten Naesens, MD, PhD; Jigneh K. Patel, MD, PhD^{*}; Xavier Jouven, MD, PhD^{*}; Jon Kobashigawa, MD, PhD^{*}

Correspondencia

Alexandre Loupy, MD, PhD, Paris Translational Research Center for Organ Transplantation, 56 rue Leblanc, 75015 Paris, Francia. Email alexandre.loupy@inserm.fr

Afiliaciones

Université de Paris, INSERM, Paris Translational Research Centre for Organ Transplantation, France (A.L., G.C., G.B., M. Raynaud, O.A., M. Racapé, D.Y., C.L., J.-P.E., X.J.). Kidney Transplant Department (A.L., O.A.) and Pathology Department (J.P.D.V.H.), Necker Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Francia. Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Cardiology Institute, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne University Medical School, Francia (G.C., S.V., P.L.). Cardiology and Heart Transplant Department (G.B., M.-C.B., R.G., J.-P.E., X.J.) y Pathology Department (P.B.), Georges Pompidou Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Francia. Departments of Cardiology (J.V.K.), Microbiology, Immunology, and Transplantation and of Nephrology (M.N.) y Renal Transplantation (M.N.), University Hospitals Leuven, Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica. Laboratory of Immunology and Histocompatibility, AP-HP, Saint Louis Hospital, París, Francia (J.-L.T.). INSERM, UMRS 1166-ICAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, París, Francia (S.V., P.L.). Department of



Cardiology, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA (R.L., J.K.P., J.K.).

Agradecimientos

Los autores agradecen a F. Tacafred, P. Przednoed y S. Messaoudi por su ayuda en la recopilación de datos y a C. Tritscher por su participación en el grupo Paris Transplant Group.

Fuentes de financiación

El estudio fue financiado por la Agence de la Biomédecine (2012) y por la beca "MSD Avenir" iTransplant. El Dr. Loupy recibió fondos del French National Institute for Health and Medical Research (INSERM, ATIP-Avenir 2016).

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

Materiales complementarios

Métodos y materiales ampliados
Figuras I-IV de Datos complementarios
Tablas I-XI de Datos complementarios
Apéndice

BIBLIOGRAFÍA

- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AA, Levitan RG, et al. Long-term use of a left ventricular assist device. *New Eng J Med*. 2001;345:1435–1443. doi:10.1056/NEJMoa012175
- Shah KB, Starling RC, Rogers JG, Horstmannshof DA, Long JW, Kasirajan V, Stehlik J, Chuang J, Farrar DJ, Estep JD; ROADMAP Investigators. Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:706–714. doi:10.1016/j.healun.2017.12.003
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1505–1535. doi:10.1002/ejhf.1236
- Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, et al; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21:519–534. doi:10.1016/j.cardfail.2015.04.013
- Branger P, Samuel U, eds. Annual Report 2017: Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant. 2018. <http://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2019/12/Annual-Report-2017-HR.pdf>. Accessed September 1, 2019.
- Agence de la Biomédecine. 2017 annual report of "Agence de la Biomédecine." 2018. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/03-coeur/telechargement/FC6.gif>. Accessed September 1, 2019.
- Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:1155–1168. doi:10.1016/j.healun.2018.07.022
- Loupy A, Toquet C, Rouvier P, Beuscart T, Bories MC, Varnous S, Guillemain R, Pattier S, Suberbielle C, Leprince P, et al. Late failing heart allografts: pathology of cardiac allograft vasculopathy and association with antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2016;16:111–120. doi:10.1111/ajt.13529
- López-Sainz Á, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martin MJ, Seoane-Quiroga L, Iglesias-Gil C, Herrera-Noreña JM, Cuenca-Castillo JJ, Vázquez-Rodríguez JM, et al. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes: heart failure after heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:385–394. doi:10.1002/ejhf.886
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. PCSK9 inhibition after heart transplantation. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03537742. Updated January 14, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537742>. Accessed September 1, 2019.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft vasculopathy in de-novo heart transplant recipients. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03734211. Updated December 19, 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734211>
- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, Madsen J, Parameshwar J, Starling RC, Uber PA. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:717–727. doi:10.1016/j.healun.2010.05.017
- Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, Goddard M, Hammond EH, Leone O, Marboe C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathological diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1147–1162. doi:10.1016/j.healun.2013.08.011
- Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710–1720. doi:10.1016/j.healun.2005.03.019
- Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcm. *J Stat Software*. 2017;78. doi:10.18637/jss.v078.i02
- Song M, Hu FB, Wu K, Must A, Chan AT, Willett WC, Giovannucci EL. Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i2195. doi:10.1136/bmj.i2195
- Allen NB, Siddique J, Wilkins JT, Shay C, Lewis CE, Goff DC, Jacobs DR Jr, Liu K, Lloyd-Jones D. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. *JAMA*. 2014;311:490–497. doi:10.1001/jama.2013.285122
- Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:109–138. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaepler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, et al; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847–858. doi:10.1056/NEJMoa022171
- Russell PS, Chase CM, Winn HJ, Colvin RB. Coronary atherosclerosis in transplanted mouse hearts. II. Importance of humoral immunity. *J Immunol*. 1994;152:5135–5141.
- Hirohashi T, Uehara S, Chase CM, DellaPelle P, Madsen JC, Russell PS, Colvin RB. Complement independent antibody-mediated endarteritis and transplant arteriopathy in mice. *Am J Transplant*. 2010;10:510–517. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02958.x
- Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P, Sebastian D, Alessandrini A, Madsen JC, Russell PS, Colvin RB. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant*. 2012;12:313–321. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03836.x
- Topilsky Y, Gandhi MJ, Hasin T, Voit LL, Raichlin E, Boilson BA, Schirger JA, Edwards BS, Clavell AL, Rodeheffer RJ, et al. Donor-specific antibodies to class II antigens are associated with accelerated cardiac allograft vasculopathy: a three-dimensional volumetric intravascular ultrasound study. *Transplantation*. 2013;95:389–396. doi:10.1097/TP.0b013e318273878c
- Loupy A, Vernerey D, Viglietti D, Aubert O, Duong Van Huyen JP, Empana JP, Bruneval P, Glotz D, Legendre C, Jouven X, et al. Determinants and outcomes of accelerated arteriosclerosis: major impact of circulating antibodies. *Circ Res*. 2015;117:470–482. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.306340
- Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong van Huyen JP, Glotz D, Suberbielle C, Zuber J, Anglicheau D, Empana JP, Legendre C, et al. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:975–983. doi:10.1681/ASN.2010070777
- Paul P, Picard C, Sampol E, Lyonnet L, Di Cristofaro J, Paul-Delvaux L, Lano G, Nicolino-Brunet C, Ravis E, Collart F, et al. Genetic and functional profiling of CD16-dependent natural killer activation identifies patients at higher



- risk of cardiac allograft vasculopathy. *Circulation*. 2018;137:1049–1059. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030435
27. Loupy A, Duong Van Huyen JP, Hidalgo L, Reeve J, Racapé M, Aubert O, Venner JM, Falmuski K, Bories MC, Beuscart T, et al. Gene expression profiling for the identification and classification of antibody-mediated heart rejection. *Circulation*. 2017;135:917–935. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022907
 28. Chemouny JM, Suberbielle C, Rabant M, Zuber J, Alyanakian MA, Lebretton X, Carmagnat M, Pinheiro N, Loupy A, Van Huyen JP, et al. De novo donor-specific human leukocyte antigen antibodies in nonsensitized kidney transplant recipients after T cell-mediated rejection. *Transplantation*. 2015;99:965–972. doi: 10.1097/TP.0000000000000448
 29. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchet N, Hariri S, Lebretton G, Lepince P, Varnous S. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1050–1057. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.002
 30. Arora S, Andreassen AK, Karason K, Gustafsson F, Eiskjær H, Bøtker HE, Rådegran G, Gude E, Ioanes D, Solbu D, et al. Effect of everolimus initiation and calcineurin inhibitor elimination on cardiac allograft vasculopathy in de novo heart transplant recipients. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004050.
 31. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, Yeung AC, Mehra MR, Anzai H, Oeser BT, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1532–1537. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.035
 32. Potena L, Masetti M, Sabatino M, Bacchi-Reggiani ML, Pece V, Prestinenzi P, Dall'Ara G, Taglieri N, Saia F, Fallani F, et al. Interplay of coronary angiography and intravascular ultrasound in predicting long-term outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1146–1153. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.990
 33. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boks W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation*. 1995;91:623–630. doi: 10.1161/01.cir.91.3.623



Circulation: Arritmia y electrofisiología

Impacto de la terapia de resincronización cardíaca en la supervivencia sin trasplante cardíaco en pacientes pediátricos y con cardiopatías congénitas

Aunque la terapia de resincronización cardíaca mejora la fracción de eyección y los síntomas de insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado que mejore la supervivencia de los pacientes pediátricos o de cardiopatía congénita. Mediante un análisis de emparejamiento por índice de propensión este estudio de un solo centro estimó el impacto de la terapia de resincronización cardíaca en la supervivencia sin trasplante cardíaco en pacientes pediátricos y de cardiopatías congénitas. La terapia de resincronización cardíaca se asoció a una mejor supervivencia sin trasplante en pacientes pediátricos y de cardiopatía congénita con insuficiencia cardíaca sintomática con una fracción de eyección sistémica reducida.

ANTECEDENTES: En los estudios de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en pacientes pediátricos o de cardiopatía congénita se ha mostrado una mejoría en la fracción de eyección y los síntomas de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no se ha establecido un beneficio de supervivencia de la TRC en esta población. La finalidad de este estudio era evaluar el impacto de la TRC en la supervivencia sin trasplante cardíaco en pacientes pediátricos y de cardiopatía congénita, mediante el uso de un análisis de emparejamiento por índice de propensión (PSM, *propensity score-matched*).

MÉTODOS: En este estudio de un solo centro se compararon pacientes con TRC (fecha de implante, 2004–2017) y controles, emparejados con PSM 1:1 mediante el uso de 21 índices basales completos para la estratificación del riesgo. Los pacientes con TRC tenían < 21 años o cardiopatía congénita, fracción de eyección ventricular sistémica < 45%, insuficiencia cardíaca sintomática y disincronía eléctrica significativa, todo antes del implante de TRC. Los controles se seleccionaron a partir de bases de datos de ECG y de imágenes no selectivas. Los controles se incorporaron retrospectivamente cuando alcanzaron los mismos criterios de inclusión en un encuentro clínico ambulatorio, en el mismo período.

RESULTADOS: De los 133 pacientes que recibieron TRC durante el período del estudio, 84 cumplieron todos los criterios de inclusión del estudio. Ciento treinta y tres controles cumplieron todos los criterios en un encuentro ambulatorio. Tras el PSM, se identificaron 63 pares de control de TRC emparejados sin diferencias significativas entre los grupos de todos los índices basales. Se produjeron trasplantes cardíacos o muerte en 12 (19%) pacientes de TRC con PSM y 37 (59%) controles con PSM con una mediana de seguimiento de 2,7 años (cuartiles, 0,8–6,1 años). La TRC se asoció a un riesgo marcadamente reducido de trasplante cardíaco o muerte (cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*): 0,24 [IC del 95%, 0,12–0,46]; $P < 0,001$). No hubo mortalidad por procedimientos de TRC y 1 infección del sistema 54 meses después del implante.

CONCLUSIONES: En los pacientes pediátricos y con cardiopatías congénitas con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática y disincronía eléctrica, la TRC se asoció a una mejora de la supervivencia sin trasplante cardíaco.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;141:e007925. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007925.

Henry Chubb, MBBS, PhD
David N. Rosenthal, MD
Christopher S. Almond, MD, MPH
Scott R. Ceresnak, MD
Kara S. Motonaga, MD
Alisa A. Arunamata, MD
Jin Long, PhD
Anthony V. Trela, NP
Debra Hanisch, NP
Doff B. McElhinney, MD
Anne M. Dubin, MD

Correspondencia a: Henry Chubb, MBBS, PhD, Heart Center Research Core, Stanford University, 780 Welch Road, Palo Alto, CA 94304. Email mhchubb@stanford.edu

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



Circulation: Medicina de precisión y genómica

Pruebas genéticas para el diagnóstico de las afecciones que imitan la miocardiopatía hipertrófica

Rendimiento e importancia clínica

Las afecciones que imitan la miocardiopatía hipertrófica (MCH) pueden ser difíciles de diagnosticar. Se desconoce la utilidad clínica de las pruebas genéticas para el diagnóstico de las afecciones que imitan la MCH. En este estudio de un solo centro se revisaron los datos genéticos y clínicos de su base de datos genética de la MCH y se identificaron 1731 pacientes con MCH con información genética disponible para, al menos, 1 gen imitador de la MCH. Aproximadamente el 1,5% tenía una variante patogénica probable en un gen para una imitación de la MCH y el tratamiento se modificó significativamente en cada uno de estos pacientes. Los resultados indican la incorporación de genes para la imitación de los paneles de pruebas genéticas de la MCH.

ANTECEDENTES: Las pruebas genéticas son útiles para el diagnóstico de las afecciones que imitan la miocardiopatía hipertrófica (MCH). Se dispone de pocos datos sobre el rendimiento de las pruebas de este tipo y sobre su impacto clínico.

MÉTODOS: La base de datos genética de la MCH en nuestro centro se utilizó para la identificación de pacientes que se sometieron a pruebas genéticas dirigidas para la MCH que comprendían, al menos, 1 gen asociado a un imitador de la MCH (*GLA*, *TTR*, *PRKAG2*, *LAMP2*, *PTPN11*, *RAF1* y *DES*). Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas y se extrajeron los datos genéticos y clínicos.

RESULTADOS: Hubo 1731 pacientes de MCH no relacionados que se sometieron a pruebas genéticas para, al menos, 1 gen relacionado con un imitador de la MCH. En el 1,45% de los casos se identificó una variante patógena o probablemente patógena en uno de estos genes. Esto incluyó un rendimiento de un 1% para la enfermedad de Fabry, un 0,3% para la amiloidosis familiar, un 0,15% para la miocardiopatía relacionada con *PRKAG2* y 1 paciente con síndrome de Noonan. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de una afección que imita a la MCH en función de los resultados clínicos por sí solo habría sido complicado. El diagnóstico preciso de una imitación de la MCH llevó a un cambio en el tratamiento (por ejemplo, terapia de reemplazo enzimático) o en la detección familiar en todos los casos.

CONCLUSIONES: Las pruebas genéticas son útiles en el diagnóstico de las afecciones que imitan la MCH en pacientes con ninguna o pocas manifestaciones extracardíacas. Se debe considerar la adición de estos genes a todos los paneles genéticos de la MCH.

Circ Genom Precis Med. 2020;13:e002748. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002748.

Sara Hoss, MD
Manhal Habib, MD, PhD
Josh Silver, MSc
Melanie Care, MSc
Raymond H. Chan, MD,
MPH
Kate Hanneman, MD,
MPH
Chantal F. Morel, MD
Robert M. Iwanochko,
MD
Michael H. Gollob, MD
Harry Rakowski, MD
Arnon Adler, MD

Correspondencia a: Arnon Adler, MD, Division of Cardiology, Toronto General Hospital, 200 Elizabeth Street, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canadá. Email arnon.adler@uhn.ca



Circulation: Imagenología cardiovascular

Implicaciones clínicas y económicas de los resultados no concluyentes de la prueba no invasiva en pacientes estables con presunta arteriopatía coronaria

Perspectivas del ensayo PROMISE

Las pruebas no concluyentes, no invasivas complican el cuidado de los pacientes con presunta arteriopatía coronaria. En este estudio a posteriori del ensayo PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*, Estudio prospectivo multicéntrico de imágenes para la evaluación del dolor torácico) se analizó la frecuencia de los resultados no concluyentes y sus implicaciones en las pruebas posteriores, los resultados clínicos y los costos. El ensayo PROMISE aleatorizó a los pacientes para que realizaran pruebas de esfuerzo o pruebas de angiografía por tomografía computarizada. Los resultados encontrados en ≈1 de cada 12 pruebas no invasivas no fueron concluyentes. En comparación con las pruebas negativas, las pruebas no concluyentes dieron lugar a más pruebas secundarias no invasivas e invasivas, con mayores costos a los 24 meses, independientemente de la estrategia de las pruebas y los peores resultados clínicos. Los investigadores indican la posibilidad de que los pacientes con una prueba no invasiva, no concluyente tengan un riesgo más alto que los pacientes con una prueba negativa y, cuando sea clínicamente adecuado, esto puede justificar la consideración de las pruebas de seguimiento o de más investigaciones.

ANTECEDENTES: Las pruebas no concluyentes, no invasivas complican el cuidado de los pacientes con presunta arteriopatía coronaria, pero su prevalencia e impacto en el tratamiento, en los resultados y en los costos no están bien descritos.

MÉTODOS: Los pacientes del estudio PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*, Estudio prospectivo multicéntrico de imágenes para la evaluación del dolor torácico) fueron aleatorizados para realizar pruebas de esfuerzo (n = 4533) o una angiografía por tomografía computarizada (ATC; n = 4677). Se evaluaron las relaciones entre los resultados no concluyentes, las pruebas posteriores, un resultado compuesto (muerte, infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable) y los gastos sanitarios.

RESULTADOS: En general, el 8,0% de las pruebas no fueron concluyentes (9,7% de esfuerzo, 6,4% ATC). En comparación con las pruebas negativas, las pruebas no concluyentes se remitieron con mayor frecuencia a una segunda prueba no invasiva (esfuerzo: 14,6% frente al 8,5%, oportunidad relativa [OR, *odds ratio*], 1,91; ATC: 36,5% frente al 8,4%, OR, 5,95; $P < 0,001$) y cateterismo (esfuerzo: 5,5% frente al 2,4%, OR, 2,36; ATC: 23,4% frente al 4,1%, OR, 6,49; $P < 0,001$) y los resultados compuestos fueron más altos para ambas pruebas no concluyentes (esfuerzo: 3,7% frente al 2,0%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), 1,81, $P = 0,034$; ATC: 5,0% frente al 2,2%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), 1,85; $P = 0,044$) y pruebas positivas (esfuerzo: 8,3% frente al 2,0%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), 3,50; ATC: 9,2% frente al 2,2%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), 3,66, $P < 0,001$). Los costos de veinticuatro meses fueron más altos para las pruebas no concluyentes que los resultados negativos en USD 2905 (estrés) y USD 4030 (ATC).

CONCLUSIONES: Entre los pacientes con dolor torácico estable sometidos a una prueba no invasiva, se produjeron resultados no concluyentes en el 6% de la ATC y el 10% de las pruebas de estrés. En comparación con las personas con pruebas negativas concluyentes, las personas con resultados no concluyentes con mayor frecuencia se sometieron a pruebas posteriores, aumentaron el gasto médico y presentaron peores resultados.

REGISTRO: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Identificador único: NCT01174550.

Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13:e009986. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009986

Akash Goyal, MD
Neha Pagidipati, MD, MPH
C. Larry Hill, PhD
Brooke Alhanti, PhD
James E. Udelson, MD
Michael H. Picard, MD
Patricia A. Pellikka, MD
Udo Hoffmann, MD, MPH
Daniel B. Mark, MD, MPH
Pamela S. Douglas, MD

Correspondencia a: Neha Pagidipati, MD, MPH, Duke Clinical Research Institute, 200 Morris Street, Durham, NC 27701. Email neha.pagidipati@duke.edu



Circulation: Insuficiencia cardíaca

Pruebas para la arteriopatía coronaria en pacientes ancianos con una primera aparición de insuficiencia cardíaca

Resultados del registro *Get with the Guidelines–Heart Failure*

En este informe del registro *Get with the Guidelines–Heart Failure* vinculado a los reclamos de Medicare se evaluaron las pruebas para la arteriopatía coronaria en pacientes ancianos hospitalizados por una primera aparición de insuficiencia cardíaca. La mayoría de los pacientes de esta cohorte (61%) no recibió pruebas para la arteriopatía coronaria durante la hospitalización ni en los 90 días anteriores y posteriores. Aunque las tasas de pruebas para la arteriopatía coronaria fueron más altas en pacientes (53%) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, se mantuvieron subóptimas. Estos resultados hacen hincapié en la oportunidad de mejorar la atención de la insuficiencia cardíaca mediante la identificación de los candidatos adecuados para el tratamiento de la arteriopatía coronaria con una terapia médica y revascularización óptimas.

ANTECEDENTES: Las directrices actuales recomiendan la evaluación de la cardiopatía subyacente y las afecciones reversibles para los pacientes con una primera aparición de insuficiencia cardíaca (IC). Existen datos limitados sobre las pruebas contemporáneas para la arteriopatía coronaria (AC) en los pacientes con una primera aparición de IC.

MÉTODOS: Realizamos un estudio observacional de cohortes mediante el uso del registro *Get with the Guidelines–Heart Failure* vinculado a los reclamos de Medicare. Todos los pacientes tenían ≥ 65 años y fueron hospitalizados por una primera aparición de IC entre 2009 y 2015. Se recopilieron datos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), los antecedentes de IC y las pruebas de AC intrahospitalarias del registro, así como las pruebas de AC mediante los reclamos de 90 días antes a 90 días después de la primera hospitalización por IC.

RESULTADOS: De los 17 185 pacientes con una primera aparición de IC, 6672 (39%) recibieron pruebas de AC, incluidos 3997 (23%) durante la primera hospitalización. Las pruebas de AC diferían según la FEVI: 53% en IC con FE reducida (FEVI $\leq 40\%$), 42% en IC con DE límite (FEVI, 41%–49%) y 31% en IC con FE conservada (FEVI $\geq 50\%$). Después del ajuste multifactorial, los pacientes que recibieron pruebas para la AC, en comparación con los que no lo hicieron, eran más jóvenes y era más probable que fueran varones, tuvieran antecedentes de tabaquismo, tuvieran hiperlipidemia e IC con fracción de eyección reducida o IC con fracción de eyección límite (todos los valores de $P < 0,05$).

CONCLUSIONES: La mayoría de los pacientes hospitalizados por una primera aparición de IC no recibió pruebas para la AC durante la hospitalización ni en los 90 días anteriores y posteriores. Las tasas de pruebas de AC fueron más altas en pacientes con FEVI $\leq 40\%$, aunque permanecieron bajas. Estos datos destacan una oportunidad para mejorar la atención mediante la identificación de candidatos adecuados para una terapia médica y revascularización óptimas de la AC.

Circ Heart Fail. 2020;13:e006963. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006963

Kyle D. O'Connor
Todd Brophy, MD
Gregg C. Fonarow, MD
Ron Blankstein, MD
Rajesh V. Swaminathan, MD
Haolin Xu, MS
Roland A. Matsouaka, PhD
Nancy M. Albert, PhD, CNS
Eric J. Velazquez, MD
Clyde W. Yancy, MD
Paul A. Heidenreich, MD
Adrian F. Hernandez, MD, MHS
Adam D. DeVore, MD, MHS

Correspondencia a: Adam D. DeVore, MD, MHS, Duke Clinical Research Institute, 200 Morris Street, 6318, Durham, NC 27701. Email adam.devore@duke.edu



Circulation: Arritmia y electrofisiología

Causas desencadenantes iniciales y recidiva de la fibrilación auricular

Mediante el uso de una base de datos de historias clínicas electrónicas de múltiples instituciones, estos investigadores examinaron las causas desencadenantes iniciales para fibrilación auricular (FA), las asociaciones de las causas desencadenantes agudas a la recidiva a largo plazo de la FA, y las asociaciones de la FA recidivante a la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular y la mortalidad. Durante 5 años, la FA recidivante fue común después de la FA aguda atribuible a una causa desencadenante identificable y se asoció a mayores riesgos de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y mortalidad. Se requieren estrategias para la observación del ritmo cardíaco y el tratamiento después de un diagnóstico reciente de FA en el contexto de una causa desencadenante aguda.

ANTECEDENTES: La fibrilación auricular (FA) puede ocurrir después de una causa desencadenante aguda y posteriormente resolverse. Las directrices de tratamiento para la FA en estos entornos no son claras, ya que el riesgo de FA recidivante y la morbilidad relacionada no se comprenden bien. Se examinaron las relaciones entre las causas desencadenantes agudas de la FA y la recidiva a largo plazo de la FA en un entorno clínico.

MÉTODOS: A partir de una base de datos de historias clínicas electrónicas longitudinales de múltiples instituciones, se identificaron pacientes con FA de diagnóstico reciente entre 2000 y 2014. Se desarrollaron algoritmos para identificar las causas desencadenantes agudas de la FA (intervenciones quirúrgicas, sepsis, neumonía, neumotórax, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio, tirotoxicosis, alcohol, pericarditis, embolia pulmonar y miocarditis). Se evaluaron los riesgos de FA recidivante en individuos con y sin causas desencadenantes y las relaciones entre la recidiva de la FA y la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular y la mortalidad.

RESULTADOS: Entre los 10 723 pacientes con FA de diagnóstico reciente ($67,9 \pm 9,9$ años, 41% mujeres), el 19% tenía una causa desencadenante aguda de FA, de las cuales la más común fue la cardiocirugía (22%), la neumonía (20%) y la intervención quirúrgica que no fuera cardiotorácica (15%). La incidencia acumulada de la recidiva de la FA a los 5 años fue del 41% entre los individuos con causas desencadenantes, en comparación con el 52% en aquellos sin causas desencadenantes (cociente de riesgos instantáneos [HR, *hazard ratio*] ajustado, 0,75 [IC del 95%, 0,69–0,81]; $P < 0,001$). El menor riesgo de recidiva entre aquellos con causas desencadenantes se produjo con la FA posoperatoria (incidencia a 5 años: 32% en la cardiocirugía y 39% en la intervención quirúrgica no cardiotorácica). Independientemente de la presencia de una causa desencadenante inicial, la FA recidivante se asoció a un aumento de los riesgos ajustados de insuficiencia cardíaca (cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), 2,74 [IC del 95%, 2,39–3,15]; $P < 0,001$), accidente cerebrovascular (cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) 1,57 [IC del 95%, 1,30–1,90]; $P < 0,001$) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), 2,96 [IC del 95%, 2,70–3,24]; $P < 0,001$).

CONCLUSIONES: La FA después de una causa desencadenante aguda es frecuentemente recidivante, aunque el riesgo de recidiva es menor que entre los individuos sin una causa desencadenante aguda. La recidiva se asocia a una morbimortalidad considerable a largo plazo. Los estudios futuros deben abordar la observación y el tratamiento después de un diagnóstico reciente de FA en el contexto de una causa desencadenante aguda.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;141:e007716. doi: 10.1161/CIRCER.119.007716.

Elizabeth Y. Wang, MD
Olivia L. Hulme, MD
Shaan Khurshid, MD
Lu-Chen Weng, PhD
Seung Hoan Choi, PhD
Allan J. Walkey, MD, MSc
Jeffrey M. Ashburner, PhD, MPH
David D. McManus, MD, ScM
Daniel E. Singer, MD
Steven J. Atlas, MD, MPH
Emelia J. Benjamin, MD, ScM
Patrick T. Ellinor, MD, PhD
Ludovic Trinquart, PhD
Steven A. Lubitz, MD, MPH

Correspondencia a: Steven A. Lubitz, MD, MPH, Cardiac Arrhythmia Service and Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, GRB 109, Boston, MA 02114. Email slubitz@mgh.harvard.edu

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



Circulation: Imagenología cardiovascular

Factores de riesgo a largo plazo para la dilatación de la aorta proximal en una cohorte grande de niños con válvula aórtica bicúspide

El objetivo de este estudio de un solo centro era identificar los factores de riesgo de dilatación aórtica en niños con válvula aórtica bicúspide (VAB). A partir de los datos clínicos y ecocardiográficos de 761 pacientes con VAB de 0 a 20 años durante 17 años, se observó una tasa general de evolución lenta y clínicamente no significativa, tanto de la aorta ascendente como de la dilatación de la raíz aórtica en los pacientes sin disfunción valvular significativa. Sin embargo, la estenosis aórtica grave y más que la insuficiencia aórtica leve, así como la coartación no corregida, fueron los factores predisponentes más fuertes de la dilatación.

ANTECEDENTES: Los pacientes con válvula aórtica bicúspide (VAB) tienen un mayor riesgo de desarrollar disfunción de la válvula aórtica y dilatación progresiva de la aorta proximal, lo que puede llevar a la disección aórtica. Hasta el día de hoy, la identificación de los niños en riesgo de presentar una dilatación aórtica grave durante su seguimiento pediátrico sigue siendo difícil, ya que la mayoría de los estudios se limitaron a los pacientes adultos. El objetivo general de este estudio fue identificar los factores de riesgo de la dilatación aórtica en niños con VAB.

MÉTODOS: Se obtuvieron los datos clínicos y ecocardiográficos de todos los pacientes con VAB de 0 a 20 años seguidos en el *Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine* entre 1999 y 2016. Se excluyeron los pacientes con defectos cardíacos concomitantes y afecciones que modificaban las dimensiones de la aorta proximal. Los diámetros de la aorta proximal (expresados en puntuaciones Z) se modelaron en relación con la edad y las variables pronósticas potenciales en un modelo mixto lineal. El criterio principal de valoración fue la tasa de dilatación.

RESULTADOS: Se incluyeron 761 pacientes (3134 ecocardiogramas) en los análisis finales. La tasa media de evolución de la puntuación Z de la aorta ascendente para los pacientes con VAB con una válvula aórtica que funciona normalmente se estimó en 0,05 unidades de puntuación Z al año. Los factores predisponentes más fuertes de una mayor tasa de dilatación fueron la estenosis aórtica grave, la insuficiencia aórtica moderada y grave, y la coartación no corregida de la aorta. El patrón de fusión de valvas de la válvula aórtica y el sexo no se asociaron con la tasa de evolución.

CONCLUSIONES: Los niños con un VAB que funcionaba normalmente mostraron una tasa de dilatación de la aorta proximal muy lenta. La tasa de dilatación de la aorta ascendente se incrementó significativamente en los pacientes con una disfunción valvular aórtica más que leve, pero fue independiente del tipo de fusión de la valva de VAB.

Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13:e009675. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009675.

Samuel Blais, BSc
Léamarie Meloche-Dumas, MD
Anne Fournier, MD
Frederic Dallaire, MD, PhD
Najib Dahdah, MD

Correspondencia a: Frederic Dallaire, MD, PhD, Division of Pediatric Cardiology, Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke and Université de Sherbrooke, 3001, 12e Ave Nord, Sherbrooke, QC J1H 5N4, Canadá.
 Email frederic.a.dallaire@usherbrooke.ca



CASOS E INDICIOS

Cuando el diagnóstico inusual es el más probable

DESAFÍO DE ECG

Una mujer de 29 años con antecedentes de palpitaciones paroxísticas y taquicardia del complejo QRS ancho documentado fue remitida a nuestra institución para un estudio electrofisiológico. La paciente no tenía antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Su radiografía de tórax y ecocardiograma transtorácico no mostraron anomalías.

Miguel A. Arias, MD, PhD
Alberto Puchol, MD
Marta Pachón, MD, PhD

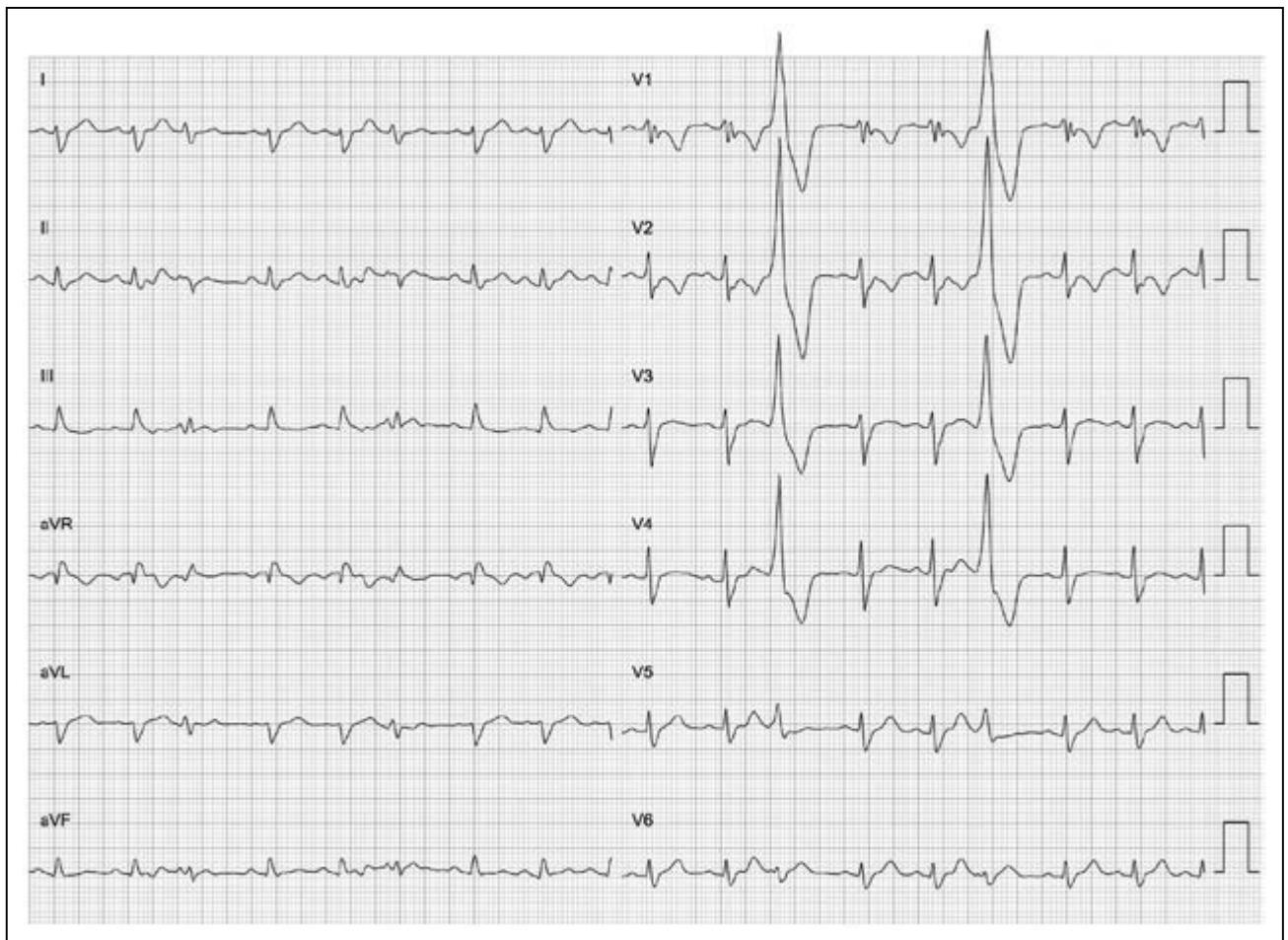


Figura 1. Electrocardiograma de doce derivaciones al ingreso.

Se muestra el ritmo sinusal con conducción auriculoventricular normal y QRS ancho con hemibloqueo ventricular derecho que alterna con los latidos prematuros aislados del complejo QRS más ancho idénticos a los de la taquicardia clínica.

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



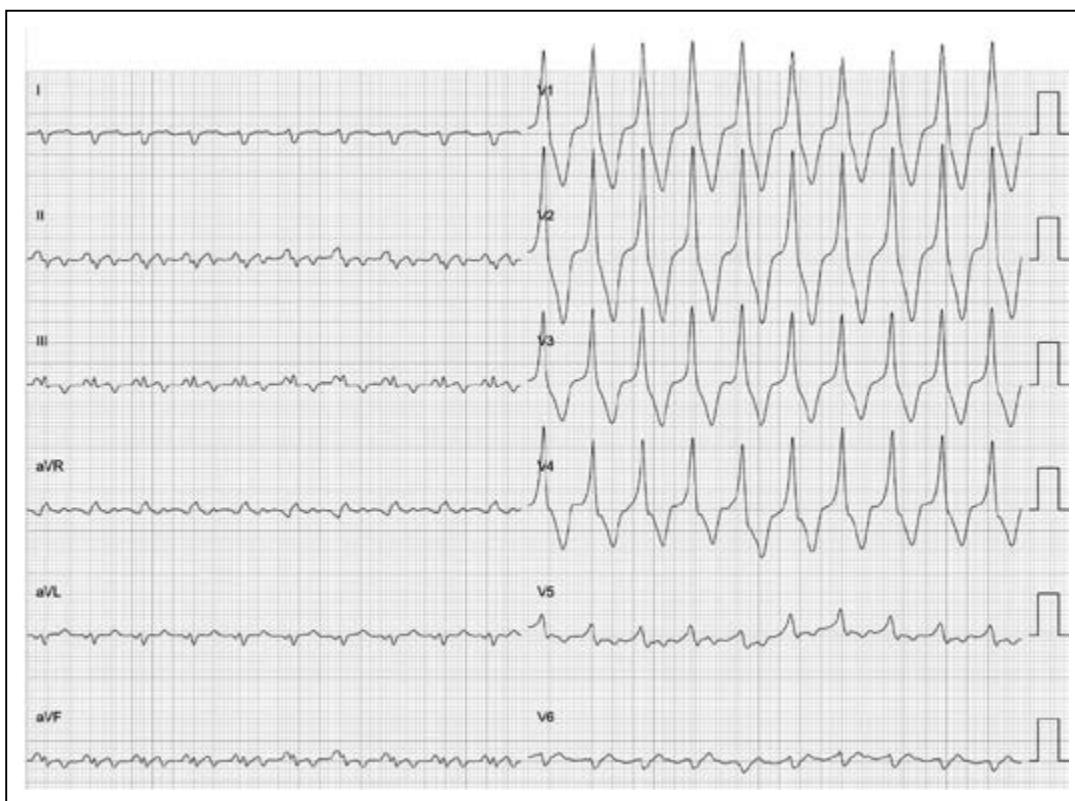


Figura 2. Electrocardiograma de doce derivaciones de la taquicardia clínica.

Se muestra taquicardia de complejo QRS ancho regular monomórfica con morfología atípica de hemibloqueo ventricular derecho a 125 lpm. También es evidente la conducción ventriculoauricular uno a uno con ondas P negativas en las derivaciones inferiores.

No tomaba ningún medicamento. Se registró el electrocardiograma de doce derivaciones que se muestra en la Figura 1 mientras la paciente refería palpitaciones aisladas. La taquicardia clínica se muestra en la Figura 2. ¿Cuál es la importancia de los complejos QRS anchos en la Figura 1? ¿Cuál es el mecanismo más probable de la taquicardia clínica?

Cambie de página para leer el diagnóstico.

RESPUESTA AL DESAFÍO DEL ECG

El diagnóstico diferencial de taquicardia de complejo QRS ancho incluye taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular con aberrancia o hemibloqueo ventricular subyacente y taquicardia preexcitada (taquicardia con conducción anterógrada sobre una vía accesorio). En este caso, la taquicardia clínica presenta una morfología atípica de hemibloqueo ventricular derecho (diferente de la morfología QRS en el ritmo sinusal), eje derecho con una pendiente inicial menos pronunciada en los complejos QRS y una relación auriculoventricular de 1:1 con ondas P invertidas en las derivaciones inferiores. La taquicardia también muestra complejos QRS positivos de V1 a V5, lo que refleja el inicio de la activación ventricular en las regiones basales. Por lo tanto, la taquicardia puede tener solo estos 2 posibles orígenes: taquicardia

ventricular idiopática procedente de las áreas basales del ventrículo izquierdo (anillo mitral posterior o epicárdico)^{1,2} o taquicardia preexcitada (a pesar de la ausencia de preexcitación basal). La conducción ventriculoauricular de uno a uno durante la taquicardia no descarta ninguno de los mecanismos mencionados anteriormente.

Aunque existen numerosos algoritmos electrocardiográficos para diferenciar la taquicardia ventricular de la taquicardia supraventricular,³ tienen capacidad limitada para distinguir la taquicardia ventricular de la taquicardia preexcitada porque la morfología del electrocardiograma de 12 derivaciones es idéntica a la taquicardia ventricular que se origina en las regiones basales de los ventrículos. Por el contrario, la aparición durante el ritmo sinusal de complejos QRS más anchos prematuros (Figura 1) con morfología idéntica a la de la taquicardia (Figura 2), hace que cualquier tipo de arritmia supraventricular sea altamente improbable, por lo que la taquicardia ventricular es el mecanismo más probable de la taquicardia clínica.

Una inspección exhaustiva del electrocardiograma en la Figura 2 muestra que antes de los complejos QRS más anchos prematuros, existe una indentación en la pendiente ascendente de la onda T que podría corresponder a una onda P retrógrada con polaridad negativa, similar a la observada durante la taquicardia clínica. Por lo tanto, a partir de todos estos resultados, una





Figura 3. Derivaciones electrocardiográficas I, III, V1 y V5 y electrocardiogramas intracardíacos de la región de haz de His, seno coronario y vértice ventricular derecho, al mismo tiempo que se presentan complejos QRS más anchos aislados prematuros para el segundo y el quinto latido. La traza muestra ritmo sinusal con conducción auriculoventricular normal y sin preexcitación (intervalo HV normal, 46 ms) que alterna con latidos de eco ortodrómico de la vía posteroseptal oculta (activación auricular retrógrada más temprana en catéter sinusal coronario) con bloqueo auriculoventricular retrógrado funcional y conducción anterógrada mediante la vía accesoria posterior izquierda con tiempo de conducción prolongado. El catéter del seno coronario distal se colocó justo en el tercio proximal del seno coronario. CS d indica seno coronario distal; CS p, seno coronario proximal; HBE d, electrocardiograma distal de haz de His; HBE p, electrocardiograma proximal de haz de His y RVA, vértice ventricular derecho.

taquicardia preexcitada en presencia de una vía accesoria asintomática del lado izquierdo no puede excluirse por completo.

Se realizó un estudio electrofisiológico. Se confirmó la ausencia de preexcitación ventricular basal durante el ritmo sinusal. Es interesante que se hayan encontrado

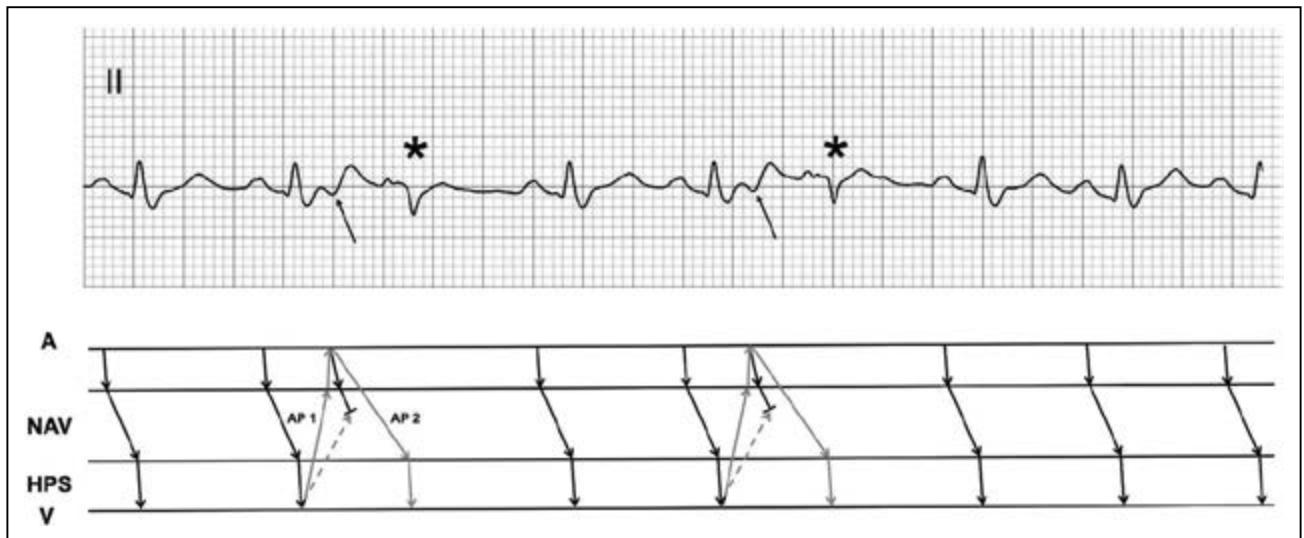


Figura 4. Detalle de la derivación electrocardiográfica II de la Figura 3 (arriba) y diagrama de escalera (abajo) que explica los fenómenos observados. Los asteriscos señalan los latidos prematuros del complejo QRS más ancho correspondientes a los latidos de eco de la vía accesoria posteroseptal oculta (las flechas sólidas marcan ondas P retrógradas negativas) con conducción posterior mediante la vía accesoria solo anterógrada posterior izquierda. En el diagrama de escalera, las flechas grises sólidas representan la conducción mediante ambas vías accesorias. Las flechas grises discontinuas representan un bloqueo auriculoventricular oculto retrógrado en el sistema de conducción normal debido a la conducción ventriculoauricular mediante la vía accesoria posteroseptal oculta. A indica aurícula; AP1, vía accesoria posteroseptal oculta; AP2, vía accesoria posterior izquierda con tiempo de conducción prolongado; AVN, nódulo auriculoventricular; HPS, sistema de Purkinje-His y V, ventrículo.



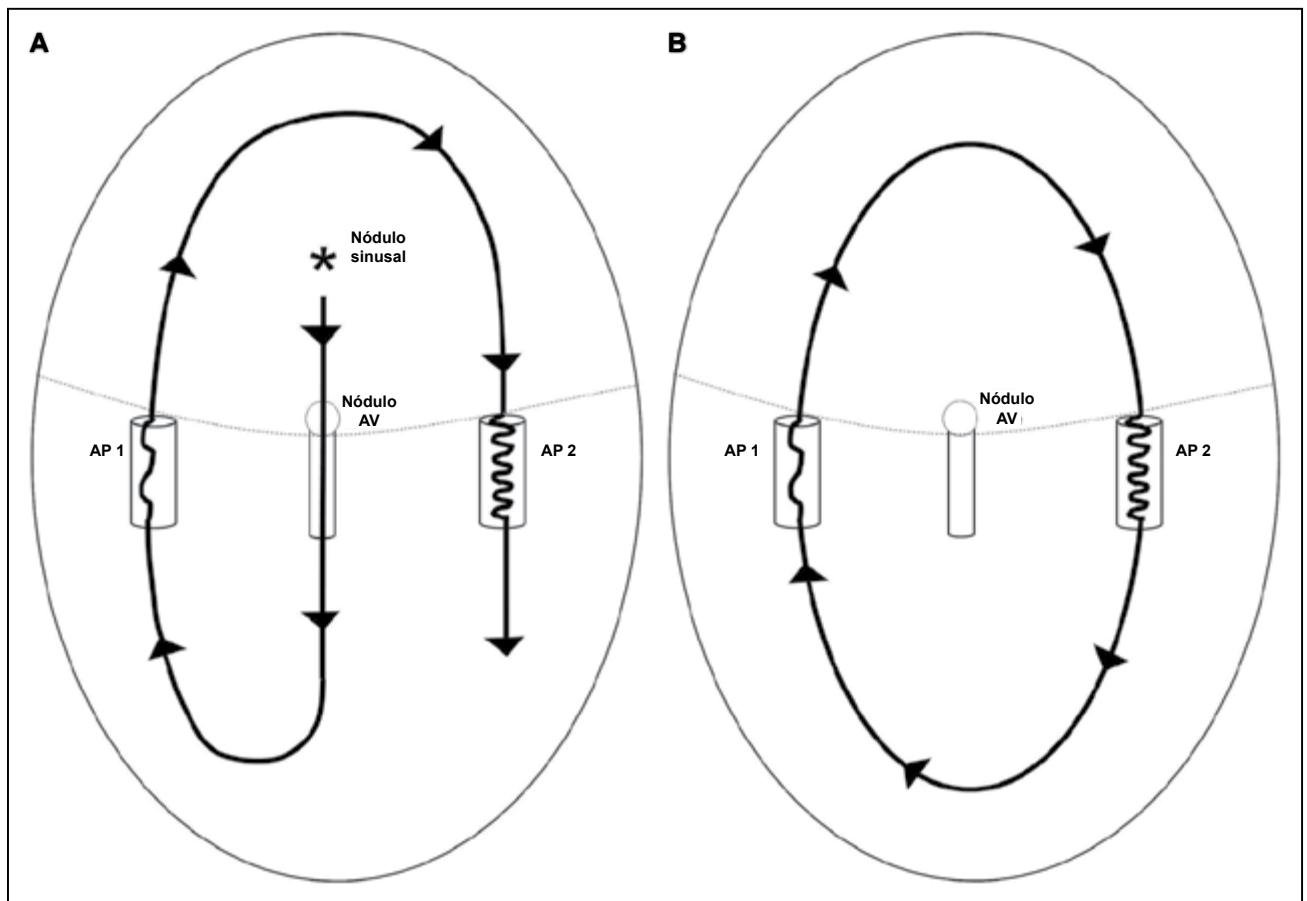


Figura 5. Representación esquemática de los fenómenos observados.

A. La aparición de latidos de eco ortodrómico sobre la vía accesoria posteroseptal con posterior conducción anterógrada mediante la vía accesoria posterior izquierda. **B.** El mecanismo de la taquicardia clínica. Es una taquicardia de reentrada preexcitada que involucra activamente ambas vías accesorias, en donde la posteroseptal es la responsable de la activación auricular retrógrada con posterior activación ventricular sobre la vía accesoria posterior izquierda con un tiempo de conducción muy prolongado. AP1 indica la vía accesoria posteroseptal y AP2, la vía accesoria posterior izquierda.

2 vías accesorias atípicas: 1 vía accesoria decreciente posteroseptal oculta (conducción retrógrada solamente) y 1 vía accesoria posterior izquierda solo anterógrada con conducción decreciente y tiempo de conducción prolongado (Figura 3). Los latidos prematuros del complejo QRS más ancho continuaron sucediendo en relación con los latidos de eco ortodrómico espontáneos mediante la vía accesoria posteroseptal oculta con conducción anterógrada posterior sobre la vía accesoria posterior izquierda con un tiempo de conducción muy prolongado (Figuras 3 y 4). La taquicardia clínica se indujo fácilmente y las maniobras electrofisiológicas confirmaron que la taquicardia de una vía a la otra (una taquicardia de reentrada preexcitada en la que la vía accesoria posterior izquierda activa los ventrículos con activación auricular retrógrada posterior sobre la vía accesoria oculta posteroseptal) era el mecanismo de la arritmia (Figura 5). Ambas vías accesorias se delinearon y se resecaron exitosamente. Los latidos prematuros del complejo QRS más ancho relacionados con los latidos del eco ortodrómico de la vía oculta desaparecieron y la taquicardia se hizo ininducible. En el seguimiento de 3 años, la paciente era completamente asintomática.

Este caso enfatiza la importancia de analizar minuciosamente el electrocardiograma basal en los pacientes con taquicardia de complejo ancho para ayudar a dilucidar el mecanismo de la taquicardia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Miguel A. Arias, MD, PhD, 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

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawamura M, Gerstenfeld EP, Vedantham V, Rodrigues DM, Burkhardt JD, Kobayashi Y, Hsia HH, Marcus GM, Marchlinski FE, Scheinman MM, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia originating from the cardiac crux or inferior septum: epicardial idiopathic ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:1152–1158. doi:10.1161/CIRCEP.114.001704



2. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, Tsuchiya T, Miyaji K, Yamada M, Kutsumi Y, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:877–886. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.025
3. Pachón M, Arias MA, Salvador-Montañés Ó, Calvo D, Peñafiel P, Puchol A, Martín-Sierra C, Akerström F, Pachón N, Rodríguez-Padial L, et al. A scoring algorithm for the accurate differential diagnosis of regular wide QRS complex tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42:625–633. doi:10.1111/pace.13658



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.



Línea
Metabolismo

www.bago.com.ar

 **Bagó**



PRESIMAX

Losartán

EXPERIENCIA, SEGURIDAD Y EFICACIA
EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

CALIDAD
- BAGÓ -
AL MEJOR
PRECIO

CFR 015

COBERTURA



Presentaciones:
Presimax 50 y 100 mg envases
por 30 comprimidos

Información destinada a profesionales
de la salud facultados para prescribir.

 **Bagó**

