



ENFERMEDADES CARDIO- VASCULARES

Disminuir riesgos para mejorar vidas 

1944

Fundación del Instituto Nacional de Cardiología

1948

Se pone en marcha el estudio de Framingham.

1951

Invencción del primer marcapasos externo.

1957

Los primeros resultados de Framingham muestran que el colesterol elevado y la hipertensión arterial aumentan la probabilidad de sufrir ECV.

EL CAMINO RECORRIDO

A mediados del siglo XX, las enfermedades cardiovasculares (ECV) ya cobraban una importancia creciente en el panorama epidemiológico de distintos países. En Estados Unidos eran la primera causa de muerte, responsables de uno de cada tres fallecimientos. Y si bien en México todavía no representaban un problema tan significativo de salud pública (sería hasta 1970 que comenzaron a aparecer entre las primeras diez causas de muerte en el país), ya se apreciaba la importancia de estudiarlas y atenderlas desde distintos campos médicos. Con ese fin fue establecido, en 1944, el Instituto Nacional de Cardiología (INC).¹²

Una de las áreas en las que destacó el instituto en sus primeros años es la electrofisiología, el estudio de los procesos eléctricos del corazón. Cuando las señales que coordinan el latido del corazón no funcionan adecuadamente, este puede latir demasiado rápido o lento, o a un ritmo irregular. Estas condiciones son conocidas como arritmias. Suelen ser asintomáticas, y si se les deja sin tratar pueden ocasionar infartos o insuficiencia cardiaca.³

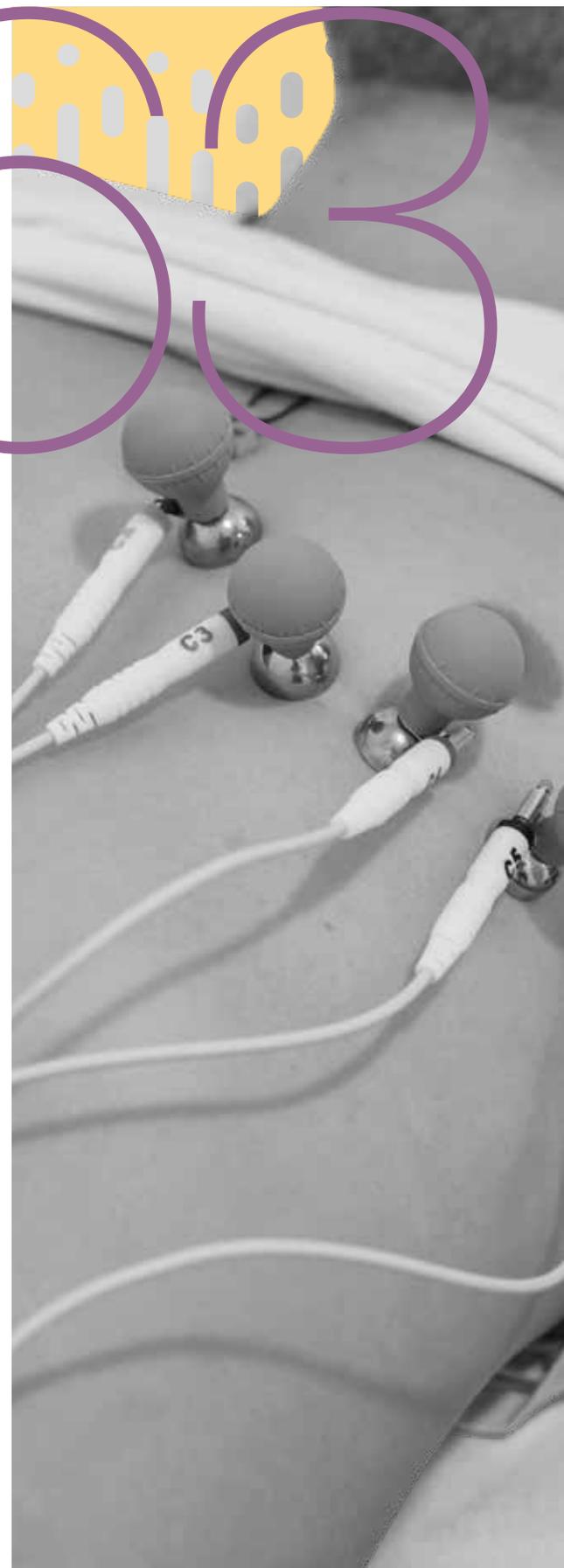
En los años 40 y 50 se estudiaron formas de estimular el corazón por medio de impulsos eléctricos para tratar la arritmia. En 1951 sería creado el primer marcapasos externo. En el INC se realizaron investigaciones que permitieron entender el comportamiento eléctrico de ciertos tipos de arritmia, y de las cuales se desprendieron herramientas de diagnóstico que aún son empleadas.⁴

50 años

medicinas en desarrollo para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades cardiovasculares.

La arritmia también puede tratarse con métodos farmacológicos. Uno de ellos son los digitálicos, derivados de un grupo de plantas llamados digitales. La flor de estas plantas se utiliza desde hace varios siglos como antiinflamatorio, y desde 1785 se empezaron a estudiar sus efectos en el corazón. A inicios del siglo XX ya había indicios de que ciertos preparados de la planta eran útiles contra la fibrilación ventricular, un tipo de arritmia. En 1926 se conocieron sus principios activos. El efecto de digitálicos como la digoxina, la digitoxina, la gitoxina y la gitalina, entre otros, sobre los impulsos eléctricos del corazón sería estudiado en el INC desde 1948. En los años posteriores, se buscaría en el mismo instituto la síntesis de derivados más eficaces de la digoxina.⁵

Los digitálicos provocan que el corazón lata con más fuerza y reducen la frecuencia cardiaca. Aunque en alguna época fueron el tratamiento más utilizado en casos de arritmia e insuficiencia cardiaca, han sido paulatinamente reemplazados por otros medicamentos, como la amiodarona y la flecainida.⁶



1958

La clorotiazida, un diurético, empieza a usarse para el tratamiento de la hipertensión.

1960s Se avanza en la comprensión de la síntesis del colesterol en el organismo.

1964

Propranolol es el primer betabloqueador aprobado por la FDA.

1964

Se efectúa la primera angioplastia en Estados Unidos.



En 1948 se fundó en Estados Unidos el National Heart Institute. Ese mismo año se puso en marcha un amplio estudio clínico que buscaría identificar en un amplio grupo de personas, habitantes del pueblo de Framingham, Massachusetts, los factores o características comunes que contribuyen al desarrollo de las ECV. Resultados del estudio dados a conocer en 1957 mostraron que el colesterol elevado y la hipertensión arterial aumentaban la probabilidad de sufrir ECV.⁷

Estudios subsecuentes, como el Seven Countries, que arrancó en 1958 y siguió a grupos en Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Estados Unidos y Yugoslavia, confirmarían la importancia epidemiológica del colesterol elevado y la hipertensión. En 1961, el estudio de Framingham (que ha monitoreado a la población local durante 72 años) acuñaría el término “factor de riesgo” para definir las variables que aumentan el riesgo de sufrir una enfermedad. La innovación farmacéutica en el área de las ECV durante los últimos 70 años ha estado orientada, en buena medida, a atender y reducir el impacto de estos factores.⁸

El colesterol contribuye a la aterosclerosis, un proceso inflamatorio que conduce a la formación en las paredes de las arterias –principalmente aquellas que abastecen de sangre al corazón (coronarias), al cerebro (carótidas), y a piernas (periféricas)– de placas llamadas ateromas, compuestas por materiales grasos y fibrosos. La acumulación de estas placas puede provocar isquemia, que es la disminución del flujo de sangre hacia el corazón, y contribuir a la formación de coágulos, todo lo cual puede desencadenar angina de pecho, infartos y derrames cerebrales. En 2018, 19.5% de la población mexicana de 20 años o más tenía colesterol elevado.^{9 10}

Entre los años 50 y 60 se empezaron a comprender los mecanismos químicos por medio de los cuales el colesterol es sintetizado en el cuerpo, y con ello inició la búsqueda de sustancias que permitieran reducir la cantidad de este y otros lípidos en la sangre.

En los años 50 se experimentó con la niacina. Diversos estudios encontraron que reducía en alrededor de 22% el nivel de colesterol en la sangre. Fue el primer compuesto utilizado para este fin, y en distintas formulaciones sigue siendo empleado hasta el día de hoy.

Otra clase de medicamentos para bajar el colesterol son las resinas secuestrantes de ácidos biliares. Estos compuestos se unen al ácido biliar del estómago, impidiendo que se absorba en la sangre y provocando que sea excretado. Esto a su vez obliga al hígado a producir más ácidos biliares. Puesto que el colesterol es necesario para la síntesis de dichos ácidos, su presencia en la sangre disminuye. La colestiramina, perteneciente a esta clase de medicamentos, fue probada por primera vez en 1965. Se encontró que reducía los niveles de colesterol en la sangre en entre 60% y 80%, y en 1968 ya era utilizada ampliamente. Otras resinas, como colestipol (años 70), colesevelam (2000) y colestimida (2007) se han desarrollado desde entonces.¹¹

Los fibratos ayudan a reducir los triglicéridos, lo cual a su vez conduce a un aumento del nivel de colesterol HDL, o “bueno”. El clofibrato, primero de esta clase, fue utilizado a partir de 1958. El segundo fibrato, gemfibrozil, fue descubierto en 1969 y autorizado en 1982; llegó a ser uno de los agentes de control del colesterol más utilizados, y sigue contándose entre los tratamientos socorridos.¹²

1965

La colestiramina es usada por vez primera para reducir los niveles de colesterol.

1973

Endo aísla la primera estatina.

1974

Un estudio muestra la utilidad de la aspirina para prevenir eventos cardiovasculares.

La innovación farmacéutica en el área de las ECV se ha orientado a reducir el impacto de los factores de riesgo asociados a estas.

A pesar de que permitieron avances en la prevención de la aterosclerosis, ninguno de estos agentes resultaba ideal en términos de seguridad y eficacia. A inicios de los años 70, Akira Endo, un investigador japonés, buscaba agentes capaces de inhibir el funcionamiento de la enzima HMG-CoA reductasa, la cual está involucrada en la síntesis del colesterol. El objetivo original de Endo era utilizar dichos inhibidores por sus propiedades antibióticas, ya que las bacterias requieren compuestos similares al colesterol para su crecimiento. En 1971, uno de estos agentes, la citrinina, mostró en pruebas en animales su efectividad, pero fue abandonada porque resultaba demasiado tóxica. La búsqueda continuó. En 1973 Endo logró aislar, de un cultivo de un hongo del género de las penicilinas, la mevastatina, que sería la primera estatina.

Simultáneamente, científicos en Estados Unidos lograron aislar una segunda estatina, la lovastatina. A lo largo de la década de los 70, ambas sustancias fueron probadas en animales y demostraron ser altamente eficaces. Las pruebas de la lovastatina continuaron en 1982 y en 1987 fue aprobada por la FDA. La lovastatina reducía hasta en 40% el colesterol LDL, siendo mucho más eficaz que los fibratos o las resinas. Además, producía menos efectos adversos y era fácil de administrar, pues se tomaba una o dos veces al día.

En años posteriores aparecieron otras estatinas, como simvastatina (1988), pravastatina (1991), fluvastatina (1994), atorvastatina (1997) y rosuvastatina (2003). Fueron recibidas con tal optimismo que se llegó a pensar que gracias a ellas el siglo XXI podría ver el fin de los ataques cardíacos. Aunque no fue así, su eficacia ha sido continuamente demostrada: gracias a ellas las tasas de reducción del colesterol han llegado a 55%, y la frecuencia de los ataques cardíacos se ha reducido entre 25% y 30%. Su efecto a gran escala ha sido muy importante y hoy son uno de los medicamentos más prescritos.^{13 14 15}

Sin embargo, hay pacientes que no toleran los efectos secundarios de las estatinas. Además, en muchos casos no son suficientes para reducir el colesterol hasta los niveles necesarios. Por eso, la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la hipercolesterolemia no se ha detenido.

En 1974 se descubrió que en la superficie de las células hepáticas existen unas moléculas, llamadas LDLR, que capturan el colesterol LDL (o colesterol "malo") y lo introducen a las células, sacándolo de la sangre. En 2003 se encontró que una proteína llamada PCSK9 se une a los LDLR e impide que procesen el colesterol. Gracias a los avances en la genética, fue posible identificar una mutación que evita la producción de PCSK9, y un estudio epidemiológico mostró en 2006 que las personas con dicha mutación tenían niveles de colesterol más bajos y un riesgo menor de desarrollar ECV.¹⁶

Alirocumab, cuyo uso fue autorizado en 2015, es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la proteína PCSK9, con lo cual impide que esta se una a los LDLR. Estos pueden entonces actuar libremente y reducir la presencia de colesterol LDL en la sangre. Los estudios que sirvieron para la aprobación de esta terapia biológica mostraron una reducción de entre 36% y 59% de los niveles de colesterol, en combinación con estatinas. Se trata de una de las más novedosas alternativas terapéuticas para la reducción de ese lípido.¹⁷

El desgaste de los ateromas provoca la liberación de plaquetas, las cuales a su vez desencadenan la formación de trombos o coágulos en la sangre. Al obstruir el flujo sanguíneo, estos impiden que los tejidos de esa zona reciban oxígeno, con lo que dejan de funcionar adecuadamente. Los coágulos que se forman en las arterias pueden desencadenar ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Los medicamentos antiplaquetantes previenen que esto ocurra, al impedir la formación de plaquetas.¹⁸

1981

Captopril, derivado de las investigaciones sobre el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*, es el primer inhibidor de la ACE.

1987

Lovastatina es la primera estatina aprobada para uso terapéutico.

1988

En el centro médico La Raza se efectúa el primer trasplante de corazón en México.

El ácido acetilsalicílico, conocido como aspirina, fue comercializado en 1899 como una medicina contra el dolor, pero desde los años 60 se estudió su eficacia como agente antiplaquetante. Los resultados de un ensayo clínico dado a conocer en 1974 mostraron que reducía la mortalidad a doce meses por ataque cardíaco en 25%, y otras pruebas han confirmado su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares graves en personas en riesgo.¹⁹

Aunque la aspirina en pequeñas dosis es un tratamiento muy socorrido, no siempre resulta eficaz ni puede ser utilizado por todas las personas. Por ello se han desarrollado otros antiplaquetantes. Clopidogrel, que fue autorizado en 1997, fue la primera de las tienopiridinas. Es ampliamente utilizado para la prevención de isquemia en personas con aterosclerosis, y tiene beneficios clínicos en personas con enfermedad arterial coronaria. La combinación de aspirina y clopidogrel es utilizada para evitar la formación de placas en personas que se han sometido a angioplastia –un procedimiento quirúrgico que sirve para abrir los vasos sanguíneos obstruidos– y reduce sus tiempos de hospitalización. Otros medicamentos, como ticagrelor y vorapaxar, se han desarrollado en busca de mayor eficacia y efectos más duraderos.^{20 21}

Los anticoagulantes son otro grupo de medicinas que, a través de mecanismos diferentes, interfieren en los procesos que llevan a la formación de coágulos en las arterias y en las venas. La heparina fue descubierta en 1914 y empezó a ser empleada clínicamente en los años 40. Se une a la enzima antitrombina e impide la formación de trombos.



por ciento es la reducción del riesgo de derrame cerebral gracias al tratamiento contra la hipertensión.

Es utilizada en hospitales para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda (la formación de coágulos en las venas, por lo general en las piernas). En los años 80 se desarrollaron heparinas que pueden ser administradas con una inyección subcutánea y permiten un tratamiento ambulatorio; tienen menos efectos secundarios y una respuesta más predecible.²²

La heparina se administra por vía subcutánea o intravenosa y tiene un tiempo de acción limitado. La llegada, en los años 50, de la warfarina, que se administra por vía oral y puede usarse por tiempo prolongado, permitió contar con un tratamiento anticoagulante fuera del entorno hospitalario. Sin embargo, su uso debe ser frecuentemente monitoreado y la dosis ajustada con frecuencia, ya que interactúa con distintos alimentos y medicamentos. Estudios han mostrado que los antagonistas de la vitamina K, entre ellos la warfarina, reducen la recurrencia de trombosis venosa profunda en más de 90%, y de accidente cerebrovascular cardioembólico en 60%. También se utiliza para prevenir la formación de trombos en personas que han recibido implantes de válvulas cardíacas mecánicas.

Desde 2010 se han autorizado nuevos anticoagulantes orales, como dabigatran, rivaroxaban y edoxaban. Estos medicamentos resuelven las dificultades en el uso de la heparina y la warfarina, ya que pueden tomarse en dosis fijas, sin necesidad de un monitoreo constante. Diversos estudios han mostrado que tienen una efectividad similar a la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y tromboembolismo venoso.^{23 24}

Al latir, el corazón empuja la sangre a lo largo de las arterias. A la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales se le conoce como presión sanguínea. Cuando la presión sanguínea excede ciertos parámetros, se considera hipertensión. Se trata de una condición común, que en México afecta al 18.4% de los adultos de más de 20 años.

La presión alta puede provocar lesiones en las paredes arteriales, y en torno a estas pueden formarse placas, desencadenando aterosclerosis. El esfuerzo adicional que el corazón realiza en estas condiciones también puede llevar a la insuficiencia cardíaca y a la enfermedad coronaria. También puede afectar el funcionamiento de los riñones, los pulmones y el cerebro. La hipertensión, sin embargo, suele no producir síntomas sino hasta que tiene consecuencias graves.^{25 26 27}

Aun así, en 1950 no era causa de preocupación entre la comunidad médica. Se consideraba que la hipertensión acompañaba irremediablemente el envejecimiento, y solo los pacientes con hipertensión grave recibían tratamiento.

1997

Es autorizado clopidogrel, novedoso agente antiplaquetante.

2015

Se autoriza aloricumab, anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9, para la reducción del colesterol.

2019

Una enfermedad rara llamada amiloidosis cardiaca por transtiretina puede tratarse por primera vez con la molécula tafamidis.

Ya desde los años 40 se habían introducido distintos medicamentos para tratar esta condición, pero todos tenían limitaciones. La reserpina podía reducir la presión sanguínea, pero resultaba ineficaz para muchas personas y podía causar fatiga, insomnio o depresión. Los tiocianatos y los derivados del veratrum eran eficaces, pero podían ser tóxicos en dosis similares a las usadas con fines terapéuticos. Los llamados bloqueadores ganglionares, pese a su efectividad, debían ser administrados por inyecciones tres o cuatro veces al día, lo que los volvía inconvenientes.²⁸

En 1958 comenzó a emplearse la clorotiazida, el primero de los diuréticos tiazídicos, que provocan la excreción, por medio de la orina, de sodio, cloro y potasio, en cantidades que ocasionan una baja en la presión sanguínea. A diferencia de las alternativas disponibles en ese momento, la clorotiazida podía administrarse con facilidad y menores efectos adversos. Aunque en un inicio se le utilizó en combinación con otras medicinas, pronto se supo que era eficaz como monoterapia. Aun hoy, los tiazídicos son utilizados como tratamiento de primera línea, y distintos estudios han establecido que reducen la mortalidad y los riesgos de eventos cardiovasculares, derrame cerebral y enfermedad coronaria para las personas que padecen hipertensión.^{29 30}

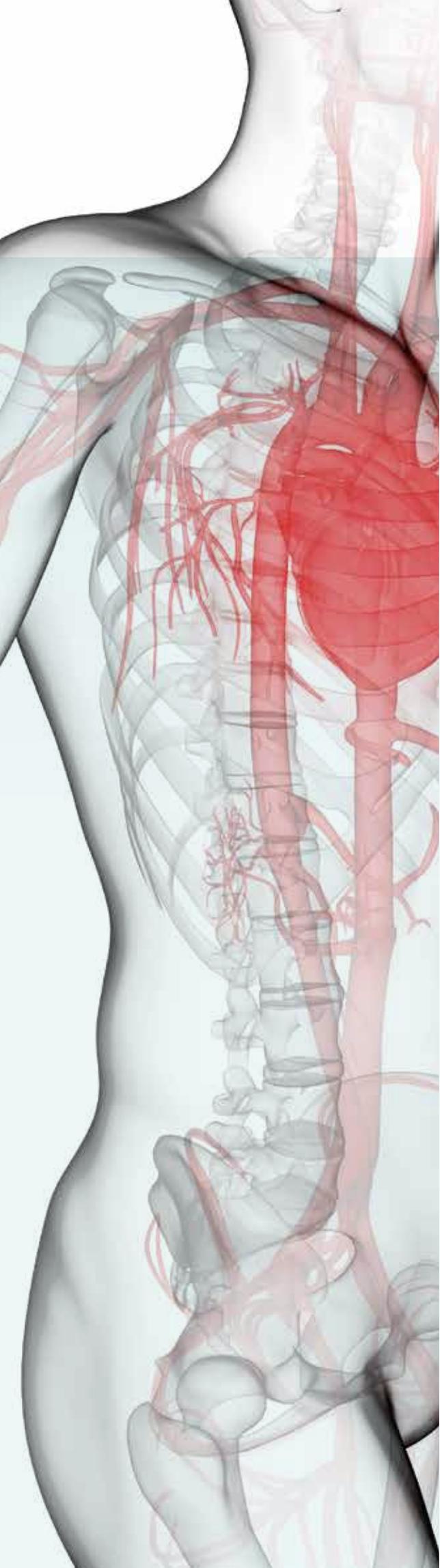
A inicios de los años 60, una importante clase de medicamentos contra la hipertensión, los betabloqueadores, vio la luz. Estas moléculas impiden la actuación de las catecolaminas, una serie de hormonas, permitiendo que el corazón trabaje a un ritmo más lento y realice un menor esfuerzo. El primer medicamento de aplicación clínica de esta clase, propranolol, autorizado en 1964, fue además la primera alternativa terapéutica para el tratamiento de la angina de pecho desarrollada desde la llegada de la glicerina, cien años antes. Muy pronto se encontró que también resultaba eficaz contra la hipertensión y la arritmia. Hasta la fecha, alrededor de una veintena de moléculas pertenecientes a esta clase se han desarrollado. Sus indicaciones terapéuticas se han extendido fuera de las ECV, para abarcar otros males como el glaucoma y la migraña, y siguen siendo objeto de investigaciones.³¹

En la década de los 60 también se empezó a estudiar una nueva clase de medicamento: los bloqueadores de los canales de calcio. Al entrar a las células del corazón y las arterias, el calcio provoca que se contraigan con más fuerza. Este grupo de medicamentos impide que el calcio penetre a las células, con lo cual el corazón se relaja y los vasos sanguíneos se dilatan, disminuyendo la presión arterial. El primer bloqueador de los canales de calcio, verapamila, fue estudiado desde 1962, pero sería hasta 1980 cuando se autorizara su uso clínico en Estados Unidos. Los bloqueadores de los canales de calcio fueron utilizados inicialmente para el tratamiento de la arritmia. Al observarse que también reducían la presión sanguínea, se les usó como antihipertensivos. Amlodipino, nicardipino y nisoldipino son algunas de las moléculas que se han desarrollado a partir de este mecanismo de acción.^{32 33}

Los años 80 también vieron la llegada de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La ECA convierte la angiotensina I en angiotensina II, un péptido que en condiciones normales estrecha los vasos sanguíneos y provoca la retención de agua. Al impedir este proceso, los inhibidores de la ECA causan que los vasos sanguíneos se dilaten y la presión descienda. El primero de esta clase de medicamentos derivó de las investigaciones sobre el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*, que produce una baja en la presión sanguínea. En la búsqueda de un compuesto que imitara el efecto de este veneno, se llegó a la síntesis del captopril, que comenzó a utilizarse en 1981. Un estudio realizado en 1987 mostró que una molécula similar, enalapril, había reducido en un 31% la mortalidad a un año de pacientes con insuficiencia cardiaca severa. Estudios posteriores confirmarían la importancia terapéutica de los inhibidores de la ECA.^{34 35}

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina, desarrollados años más tarde, superaron algunas deficiencias de los inhibidores de la ECA. Losartan, el primero de esta clase, fue aprobado por la FDA en 1995, luego de quince años de investigación. La combinación de valsartan con sacubitril fue aprobada en 2015 para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, luego de que un estudio mostrara la reducción del riesgo de muerte y de hospitalizaciones para personas afectadas por ese padecimiento.^{36 37}

Hoy existen más de 100 medicamentos para el tratamiento de la hipertensión, y se estima que su uso ha ayudado a 50% de los pacientes a alcanzar una presión sanguínea adecuada. Además, se estima que los tratamientos antihipertensivos reducen en un 16% el riesgo de enfermedad coronaria, en 45% el riesgo de derrame cerebral y en 21% la mortalidad vascular.^{38 39}



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

A lo largo de las últimas siete décadas, como consecuencia del control de muchas de las más letales enfermedades transmisibles, del aumento en la esperanza de vida y de la proliferación de factores de riesgo como la obesidad, las enfermedades no transmisibles han crecido en importancia. Actualmente las ECV son la primera causa de muerte a nivel mundial. Cada año, alrededor de 18 millones de personas fallecen como consecuencia de infartos, derrames cerebrales y otros de los padecimientos involucrados en este grupo. En México, 141,619 personas murieron en 2017 por este grupo de enfermedades, principalmente las isquémicas (71.9%), las hipertensivas (16.4%) y las de la circulación pulmonar (11.1%). El 75.6% de estas muertes ocurrió entre las personas mayores de 64 años.⁴⁰

El escenario epidemiológico actual refleja disparidades entre los países de ingreso medio y bajo, donde la mortalidad por ECV es mayor, y los países desarrollados, donde ha disminuido de manera sensible.

En la Unión Europea, entre 1980 y 2009, la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón cayó 73.8% entre los hombres y 72% entre las mujeres en los Países Bajos, y 67.3% y 65.9% en el Reino Unido. Pero en el mismo lapso subió 43.3% y 124.5% en Croacia, y 30.2% y 14.8% en Rumania.⁴¹

Un panorama similar se replica en América. En Estados Unidos, por ejemplo, la mortalidad por enfermedades cardíacas cayó 56% entre 1950 y 1996 y la relacionada con derrames cerebrales cayó un 70% en el mismo periodo.⁴²

19.5

por ciento de las personas en México tienen niveles de colesterol elevados.

Entre 1970 y 2000, la mortalidad por enfermedades coronarias se redujo 63% en hombres y 57% en mujeres en Estados Unidos; 63% y 61% en Canadá y 63% y 68% en Argentina. En cambio, en México creció 94% y 90%. Otros estimados muestran que la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población mayor de 30 años en México aumentó alrededor de 12 veces entre 1950 y 1985.^{43 44}

Entre los países miembros de la OCDE, la mortalidad por infartos y otras enfermedades isquémicas del corazón ha caído en 42% en promedio desde 2000, salvo en México, único país de este grupo donde aumentó, en 22%. No obstante, en nuestro país la tasa estandarizada de mortalidad para todas las enfermedades del sistema circulatorio muestra una tendencia a la baja con respecto a 1995, cuando alcanzó su punto más alto.

Asimismo, la tasa estandarizada de mortalidad prematura (muertes por cada 100,000 habitantes entre los 30 y los 65 años) por ECV bajó de 133.8 para los hombres y 94.6 para las mujeres en 2000 a 129.5 y 80.1 en 2010; la OPS proyecta que podrían descender más, para situarse en 97.1 y 60.1 en 2025.⁴⁵



La baja en la mortalidad de las ECV puede explicarse por la reducción en los factores de riesgo y por la disponibilidad de nuevos tratamientos. Hoy se estima que los primeros episodios de ataques cardiacos y derrames cerebrales en individuos con alto riesgo pueden ser evitados con tratamientos tempranos. En ciertos grupos, un régimen de aspirinas, estatinas y dos agentes antihipertensivos podría evitar una quinta parte de las muertes por causas cardiovasculares, de las cuales 56% serían de personas menores de 70 años. Un tratamiento ulterior con aspirina, betabloqueadores e inhibidores de la ECA podría prevenir tres cuartas partes de los eventos de infarto y derrame ulteriores.⁴⁶

Un estudio mostró que entre 1980 y 2000, el 47% del descenso de la mortalidad por ECV en Estados Unidos se debía al uso de tratamientos médicos. En 2000, el uso de betabloqueadores habría evitado el 4.4% de las muertes extrahospitalarias por insuficiencia cardiaca, y el uso preventivo de estatinas para la reducción de lípidos habría evitado el 10% de las muertes por hipertensión. Según el mismo estudio, la reducción en el consumo de tabaco, la hipertensión y los niveles de colesterol serían responsables del 44% de la reducción en el número de muertes por ECV.⁴⁷

Muertes por enfermedades del sistema circulatorio en México, 1950-2018

Cifras en miles



Fuente: INEGI

Tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 mil habitantes para enfermedades del sistema circulatorio, 1979-2015



Fuente: OECD Stat

El avance desigual en la prevención de estos factores de riesgo explica en buena medida los resultados adversos en el combate a las ECV. En México, la población con sobrepeso aumentó de 71.3% en 2012 a 75.2% en 2018 (de los cuales 39.1% tenía sobrepeso y 36.1% obesidad), y la población con diagnóstico de diabetes, que en 2012 era 9.2%, subió a 10.3% en 2018. En 2012, 13% reportó tener niveles de colesterol altos, y en 2018 19.5%. El porcentaje de mayores de 20 años que ha consumido alcohol creció de 53.9% en 2012 a 63.8% en 2018. Sin embargo, en ese mismo segmento de población, el consumo de tabaco disminuyó, al pasar de 19.9% en 2012 a 11.4% en 2018. Del control y la disminución de estos factores de riesgo dependerá, en buena medida, la reducción del peso de las ECV.⁴⁸

Pero la innovación farmacéutica seguirá jugando un papel central en esa lucha. En 2017 había a nivel global más de 563 medicinas en desarrollo para atender enfermedades como insuficiencia cardiaca, derrame cerebral, enfermedades vasculares periféricas, trombosis, trastornos lipídicos e hipertensión.⁴⁹

En décadas recientes el desarrollo de tratamientos farmacéuticos en el área cardiovascular se ha centrado en la búsqueda de terapias que abarcan a grandes poblaciones, para atender factores como el colesterol o la hipertensión. Los avances en terapias génicas y biológicas permiten hoy crear nuevas opciones dirigidas a blancos específicos que participan en los procesos que generan la trombosis, la aterosclerosis o el esfuerzo cardiaco.

La mortalidad por enfermedades coronarias cayó hasta 63% en Estados Unidos y Canadá. En México creció 94%.

El mejor entendimiento de la relación entre los procesos inflamatorios y la aterosclerosis ha llevado al desarrollo de opciones terapéuticas que buscan impedir la inflamación. Los resultados del estudio CANTOS, dados a conocer en 2017, mostraron que el uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal, redujo el número de eventos cardiovasculares en personas que habían sufrido un infarto previamente. Canakinumab neutraliza la citosina IL-1b, la cual está relacionada con los mecanismos que generan inflamación.⁵⁰

Se ha explorado la aplicación de la terapia con células CAR-T, que ya se utiliza para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, en el área de las ECV. Una de las vías de investigación busca utilizar linfocitos T genéticamente modificados para eliminar fibroblastos activos, un tipo de célula que, al proliferar, provoca el endurecimiento del tejido cardíaco. Estudios preliminares en ratones han mostrado resultados positivos.⁵¹

También se desarrolla una terapia para silenciar el gen PCSK9, y con ello impedir que produzca la proteína del mismo nombre, que, como se vio antes, inhibe el metabolismo del colesterol a nivel celular. Esta terapia consistiría en la inyección de pequeñas esferas llamados nanolipidos que, al entrar en contacto con las células del hígado, liberarían la herramienta de edición genética CRISPR, la cual se encargaría de deshabilitar al gen en cuestión.⁵²

16

por ciento es la reducción del riesgo de enfermedad coronaria gracias a tratamientos antihipertensivos.

Los avances médicos han causado que haya una población cada vez mayor de personas que han sobrevivido a un infarto y viven con insuficiencia cardíaca como consecuencia del daño sufrido por el corazón. Esta condición, que disminuye de forma importante la calidad de vida, puede ser tratada con medicamentos. Sin embargo, un tratamiento que fuera capaz de reparar el tejido dañado representaría una gran oportunidad de mejora para las personas afectadas. El trasplante de células madre para este fin ha sido muy investigado, sin que hasta la fecha haya resultados con aplicación clínica.⁵³

Además de la búsqueda de nuevos mecanismos de tratamiento, la innovación se ha enfocado en la atención de necesidades médicas no satisfechas. En mayo de 2019 fue aprobado tafamidis, un tratamiento para una enfermedad rara llamada amiloidosis cardíaca por transtiretina, que ocasiona depósitos anormales de proteínas llamadas amiloides en órganos y tejidos. En el corazón, esta enfermedad puede provocar fatiga, falla cardíaca, ritmos anormales y muerte. El estudio que sirvió para su autorización encontró que el tratamiento permitía tasas de supervivencia a 30 meses mayores que el placebo, además de que permitió una reducción en las tasas de hospitalización por problemas cardiovasculares.⁵⁴

La innovación también resulta, como lo ha hecho en los últimos 70 años, en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y avances tecnológicos que han tenido un peso importante en la reducción de la mortalidad de las dolencias cardíacas. El marcapasos, la angioplastia, el electrocardiograma y el trasplante de corazón son solo algunas de ellas. El desarrollo de órganos mecánicos o impresos con tejido vivo son apenas algunas de las posibilidades que se vislumbran en el futuro.⁵⁵

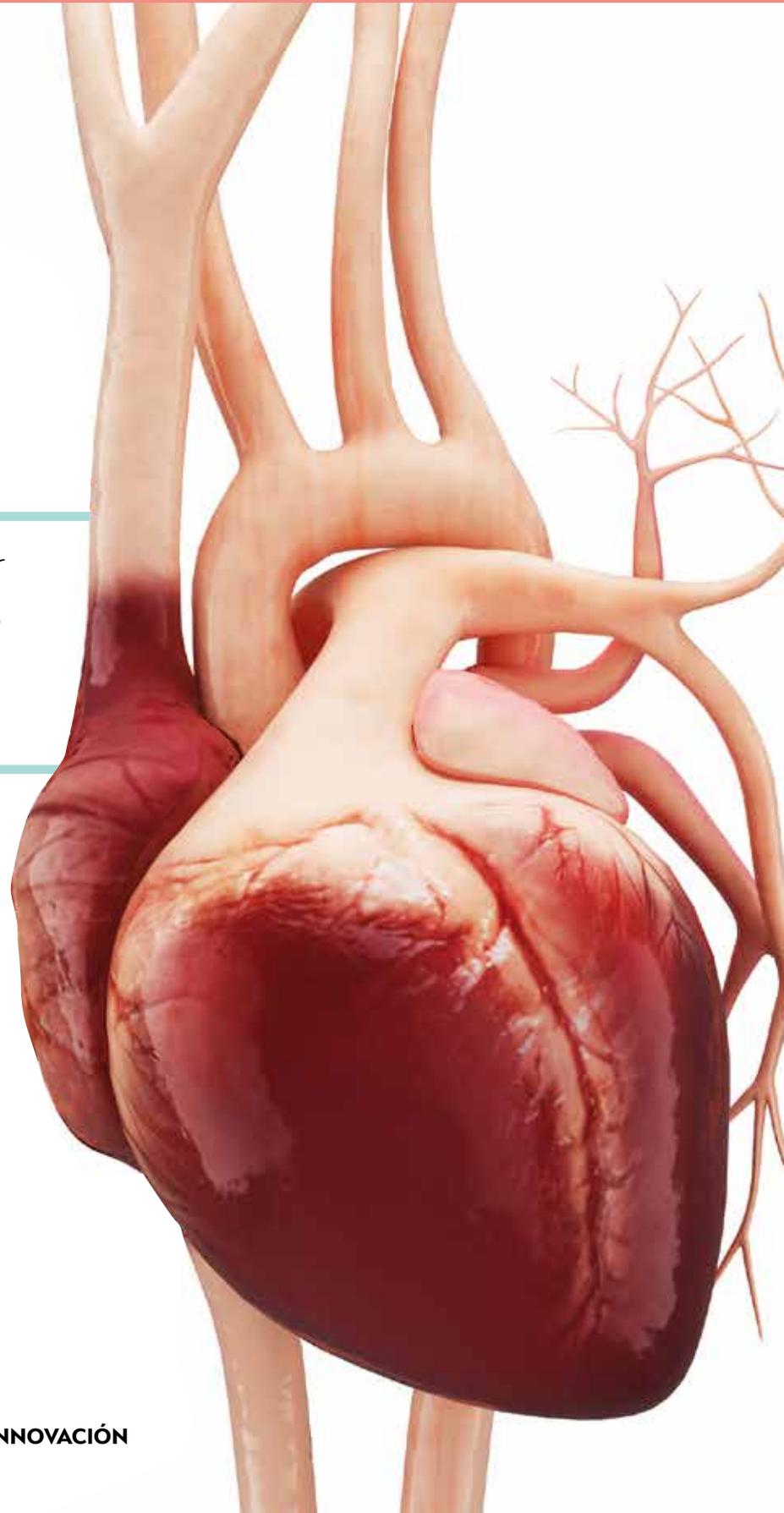
Finalmente, como ocurre en otros grupos de enfermedades, el tratamiento de las ECV se verá beneficiado por la medicina personalizada. El monitoreo constante de datos de salud como la presión cardíaca permitirá detectar anomalías de manera temprana. La detección de marcadores genéticos por medio de exámenes de sangre ayudará a identificar a personas que estén en riesgo de sufrir problemas cardiovasculares. Las terapias de ensayo y error serán sustituidas por prescripciones a la medida, asegurando un tratamiento eficaz. Aunque las ECV siguen representando un desafío, el panorama para quienes las padecen es cada vez más alentador.⁵⁶

Líderes en la lucha mundial contra las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo, cobran la vida de 17.9 millones de persona cada año. Tan solo en México, las ECV representan 23% del total de las muertes de personas adultas cada año. Los factores de riesgo como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la obesidad son en gran medida responsables de esta gran carga para la sociedad. Algunos de estos factores no son prevenibles, ya que están relacionados con la edad o la genética. Otros pueden ser modificados o controlados con medicinas y con cambios de hábitos como dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol, llevar una dieta sana y hacer ejercicio físico con regularidad.

Los ODS de la ONU buscan reducir a 11.4 millones las muertes anuales por ECV para 2030. Hoy rondan los 18 millones.

De acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) de 2018, el 76.8% de las mujeres y el 73% de los hombres en México tienen sobrepeso u obesidad. Las dietas poco saludables, altas en azúcares y calorías, y el sedentarismo han contribuido al aumento de estas cifras, poniendo en riesgo la vida de muchas personas. Las personas con obesidad tienen también mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades como la diabetes tipo 2 –un vínculo que las estadísticas ilustran con claridad, ya que, de acuerdo con el proyecto de la Carga Mundial de las Enfermedades (GBD) de la OMS, la diabetes tipo 2 también es la causa principal de discapacidad en el país. Para abordar este importante reto de salud, la Secretaría de Salud de México ha establecido distintas estrategias en años recientes, como la introducción de impuestos a las bebidas azucaradas y la puesta en marcha de campañas de concientización para alertar a la población sobre la necesidad apremiante de hacer cambios en su estilo de vida. A pesar de estas medidas provechosas, los índices de obesidad continúan en aumento.





**FEDERACIÓN
MUNDIAL DEL
CORAZÓN (WHF)**

La WHF encabeza la lucha global contra las enfermedades cardiovasculares. Somos la única organización mundial de abogacía y liderazgo que une a la comunidad entera de ECV para impulsar la agenda ECV y ayudar a las personas a vivir vidas más largas y saludables. Nosotros y nuestros miembros –más de 200 organizaciones, sociedades científicas, fundaciones y asociaciones de pacientes en más de 100 países– creemos en la posibilidad de un mundo donde la salud cardiovascular sea un derecho humano fundamental y un elemento esencial de la justicia en salud mundial.

En 2012, todos los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respaldaron la meta histórica de reducir en 25% la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles (ENT) para el año 2025. Este compromiso apareció también en los Objetivos de Desarrollo Sostenible de 2015 de la ONU, que incluyen la meta de reducir en una tercera parte las muertes prematuras por las ENT, como las ECV, por un tercio para 2030. Esto significa reducir el número de muertes anuales por enfermedades cardiovasculares a 11.4 millones. Para alcanzar estas metas, la Federación Mundial del Corazón (WHF) ha emprendido una iniciativa para desarrollar una serie de hojas de ruta que ayuden a promover el desarrollo de políticas nacionales, identificar los retos y sugerir soluciones a temas específicos que afectan la mortalidad cardiovascular. La WHF ha desarrollado ya ocho hojas de ruta enfocadas en distintas áreas, incluyendo la hipertensión, la diabetes y el colesterol, que sirven de esquemas para que los gobiernos, las ONGs, los profesionales de la salud y los grupos de pacientes puedan impulsar acciones para reducir el número de muertes prematuras por las ECV en cada país.

La hoja de ruta de la WHF para las ECV y la diabetes fue desarrollada en colaboración con la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para apoyar a los distintos actores a implementar mejores prácticas en la prevención, el diagnóstico y el manejo de las ECV en las personas con diabetes. Tan solo en México existen 21.8 millones de ellas, de las cuales se estima que 4.5 millones no tiene diagnóstico aún. La hoja de ruta identificó la falta de conocimiento como un obstáculo importante para la prevención de las ECV y resaltó que los pacientes expresan miedos innecesarios hacia los efectos secundarios del tratamiento o incluso creen que no requieren los medicamentos. Algunas recomendaciones para superar estos obstáculos son: concentrar los recursos para educar a los pacientes con diabetes, particularmente en el tema del tratamiento de las ECV; entrenar a profesionales sanitarios en diversos entornos y monitorear, por medio de análisis de sangre, a miembros de las poblaciones en riesgo.

Las personas con diabetes tipo 2 pueden llegar a tener hipertensión o niveles elevados de colesterol. De hecho, de acuerdo al informe de Ensanut 18, 18.4% de las personas mayores de veinte años en México tienen hipertensión. La mayoría de los pacientes requieren dos o más medicamentos para lograr un tratamiento exitoso. La hoja de ruta de la WHF para la hipertensión señala el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a causa de ésta y sugiere posibles soluciones para mejorar la salud cardiovascular. Al mismo tiempo, reitera nuestra misión de mejorar el control de la hipertensión y asegurar que todas las personas que requieren tratamiento tengan acceso a los medicamentos necesarios. Asimismo, enfocando nuestros esfuerzos en México, la WHF realizó la Cumbre Latinoamericana del Colesterol en la Ciudad de México en 2018, que reunió a expertos nacionales e internacionales, al igual que a pacientes y familiares, para abrir un diálogo en torno a las acciones que pueden contrarrestar el llamado “colesterol malo” (LDL) en la región, basándose en la hoja de ruta de WHF para el colesterol.

Estas iniciativas no serían posibles sin el apoyo de nuestras organizaciones miembro en 100 países alrededor del mundo, incluyendo la Sociedad Mexicana de Cardiología (SMC). La SMC ya ha señalado la conexión entre la obesidad infantil y las ECV como parte de su campaña del Día Mundial del Corazón (una iniciativa global creada por la WHF que se lleva a cabo el 29 de septiembre cada año), ofreciendo recomendaciones efectivas para prevenir la diabetes, comenzando con que las escuelas ofrezcan opciones de comida saludables. La SMC también reúne a profesionales en el campo de la cardiología en su congreso anual. En este evento se analizan los obstáculos y posibles soluciones y se reafirman las iniciativas nacionales de salud, como el Programa Nacional para la Reducción de la Mortalidad por Infarto Agudo al Miocardio, introducido por la Secretaría de Salud con el propósito de reducir el número de muertes por ECV a través de la capacitación de más de 5,800 profesionales sanitarios en México.

Invitamos a los profesionales de la salud, las corporaciones, las organizaciones, los políticos y los individuos a sumarse a nuestro esfuerzo para prevenir y manejar las enfermedades cardiovasculares alrededor del mundo, particularmente en países de ingresos medios y bajos. Juntos podemos dar un paso más para alcanzar la meta de la ONU de reducir la carga mundial de las ECV y asegurar que cada ser humano en este planeta tenga acceso a buena salud cardiovascular.



Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Leading Causes of Death, 1900-1998. https://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900__98.pdf. Consultado el 23 de diciembre de 2019.
- Instituto Nacional de Cardiología. Antecedentes Históricos. https://www.cardiologia.org.mx/el_instituto/antecedentes_historicos/. Consultado el 22 de diciembre de 2019.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Arrhythmia. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/arrhythmia>. Consultado el 20 de diciembre de 2019.
- Marco Antonio Martínez-Ríos, et al. La transformación de la cardiología en el siglo XX. *Archivos de cardiología de México*, 2013, 83(4), 313-322. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402013000400014
- Juan Carlos Linares Casas. La digital. Su historia y su rol actual. *Revista Médica de Rosario*. 81: 32-39, 2015. <https://bit.ly/2Gu6i6M>
- Rafael Méndez. Doscientos años de digital. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 285-295, mayo 1991. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5401/5667>
- Framingham Heart Study. <https://www.framinghamheartstudy.org/>. Consultado el 23 de diciembre de 2019.
- Seven Countries Study. About the study. <https://www.sevencountriesstudy.com/about-the-study/>. Consultado el 22 de diciembre de 2019.
- British Heart Foundation. All About Blocked Arteries. <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/heart-matters-magazine/medical/blocked-arteries>. Consultado el 23 de diciembre de 2019.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Disponible en <https://bit.ly/38B8xsx>. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- John R. Guyton, Anne Carol Goldberg. Bile Acid Sequestrants. En Christie M. Ballantyne (ed.), *Clinical Lipidology*, W.B. Saunders, 2009, p.p. 281-287. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416054696500275>
- Jie Jack Li. *Triumph of the Heart: The Story of Statins*. Oxford University Press, Estados Unidos, 2009. p.p. 27-36.
- Endo, Akira. A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences* vol. 86,5 (2010): 484-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108295/>
- Hajar, Rachel. Statins: past and present. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association* vol. 12,3 (2011): 121-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345145/>
- Michael S. Brown et al. "Heart attacks: Gone with the century?". *Science*. 3 mayo 1996: 629. <https://science.sciencemag.org/content/272/5262/629>
- Stephen S. Hall. "A gene of rare effect". *Nature*. Vol. 496. 11 de abril de 2013. p.p. 152-155. <https://www.nature.com/articles/496152a>
- Raedler, Lisa A. "Praluent (Alirocumab): First PCSK9 Inhibitor Approved by the FDA for Hypercholesterolemia." *American health & drug benefits* vol. 9, Spec Feature (2016): 123-6. <https://bit.ly/2RRNeEU>
- NHS. Overview: Anticoagulant medicines. <https://bit.ly/2uzoysG>. Revisado el 31 de mayo de 2018. Consultado el 25 de diciembre de 2019.
- Dawn Connelly. A history of aspirin. *The Pharmaceutical Journal*. Publicado el 26 de septiembre de 2014. Consultado el 28 de diciembre de 2019. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/infographics/a-history-of-aspirin/20066661.article>
- Gurbel, Paul A et al. "State of the art: Oral antiplatelet therapy." *JRSM cardiovascular disease* vol. 5 2048004016652514. 1 Jun. 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892624/>
- Michael O'Riordan. "So Long, Plavix, What a Ride! Clopidogrel Patent Expires". *Medscape*. https://www.medscape.com/viewarticle/764052#vp_2. Publicado el 17 de mayo de 2012. Consultado el 26 de diciembre de 2019.
- American Society of Hematology. Antithrombotic Therapy. <https://www.hematology.org/About/History/50-Years/1523.aspx#>. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Franchini, Massimo et al. "The evolution of anti-coagulant therapy." *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* vol. 14,2 (2016): 175-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781787/>
- Julia Sikorska y James Uprichard. "Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide." *European cardiology* vol. 12,1 (2017): 40-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206466/>
- WebMD. Hypertension/High Blood Pressure Health Center. <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/default.htm>. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Mayo Clinic. High blood pressure dangers: Hypertension's effects on your body. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/high-blood-pressure/art-20045868>. Actualizado el 19 de noviembre de 2019. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Disponible en https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Marvin Moser. Evolution of the Treatment of Hypertension From the 1940s to JNC V. *American Journal of Hypertension*. Volumen 10, número S1, marzo 1997, p. 2S-8S, <https://academic.oup.com/ajh/article/10/S1/2S/194309>
- Marvin Moser. "Historical Perspectives on the Management of Hypertension". *The Journal of Clinical Hypertension*, 8: 15-20. 2006. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-6175.2006.05836.x>
- Wright, James M et al. "First-line drugs for hypertension." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 4,4 CD001841. 18 Apr. 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513559/>
- Baker, Jillian G et al. "Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling." *Trends in pharmacological sciences* vol. 32,4 (2011): 227-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081074/>

- 32** Mayo Clinic. Calcium Channel Blockers. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/calcium-channel-blockers/art-20047605>. Actualizado el 19 de septiembre de 2019, consultado el 27 de diciembre de 2019.
- 33** Dustan, H. P. "Controlling Hypertension: A Research Success Story". *Archives of Internal Medicine*, 1996. 156(17), 1926. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/622426>
- 34** ACE inhibitor. En Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/ACE_inhibitor. Consultado el 27 de diciembre de 2019.
- 35** Jenny Bryan. From snake venom to ACE inhibitor — the discovery and rise of captopril. *The Pharmaceutical Journal*. 17 de abril de 2009. <https://bit.ly/2RupMOY>
- 36** Gaurab Bhardwaj. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2006, 1:6, 609-618. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17460441.1.6.609>
- 37** "Novartis presenta Entresto, nuevo fármaco para la IC con fracción de eyección reducida", en El médico interactivo. <https://elmedicointeractivo.com/novartis-presenta-entresto-nuevo-farmaco-tratar-insuficiencia-cardiaca-fraccion-eyecion-reducida-20161007141017106578/>. Publicada el 7 de octubre de 2016. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 38** Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH. Recent Evidence on Drug Therapy of Mild to Moderate Hypertension and Decreased Risk of Coronary Heart Disease. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(5):578-581. <https://bit.ly/38ltKcr>
- 39** Marvin Moser. "Historical Perspectives on the Management of Hypertension". *The Journal of Clinical Hypertension*, 8: 15-20. 2006. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-6175.2006.05836.x>
- 40** INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 2017. 31 de octubre de 2018. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf> Consultado el 29 de diciembre de 2019.
- 41** Adam Hartley et al. "Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe", 1980 to 2009. *Circulation*. May 17, 2016. Vol 133, Issue 20. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931>
- 42** Mensah, George A et al. "Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications." *Circulation research* vol. 120,2 (2017): 366-380. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5268076/>
- 43** T Rodriguez, et al. "Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000." *Heart (British Cardiac Society)* vol. 92,4 (2006): 453-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860892/>
- 44** Rafael Lozano et al. "Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985". *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 32, n. 4, p. 405-415, jul. 1990. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5310/5485>.
- 45** OPS. México: Perfil de enfermedades cardiovasculares 2014. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/MEXICO-PERFIL-ECV-2014.pdf>. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 46** OMS. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, p. 95. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf
- 47** Earl S. Ford et al. "Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000". *New England Journal of Medicine*. 2007; 356:2388-2398. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa053935>
- 48** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Disponible en https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
- 49** IPFMA. Facts and Figures 2017. <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 50** J. Khambhati et al. "Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities". *Atherosclerosis*, 2018, 276, 1-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915018312036>
- 51** Emma Yasinski. "CAR T Immunotherapy May Find New Use in Treating Cardiac Fibrosis". En *The Scientist*. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/car-t-immunotherapy-may-find-new-use-in-treating-cardiac-fibrosis-66416>. 11 de septiembre de 2019. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 52** Ian Sample. "One-off injection may drastically reduce heart attack risk". En *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/science/2019/may/10/gene-therapy-experts-plan-to-slash-heart-attack-risk-with-jab>. 10 de mayo de 2019. Consultado el 29 de diciembre de 2019.
- 53** British Heart Foundation. "New stem cell combination could help to repair damaged hearts". En *Medical xpress*. <https://medicalxpress.com/news/2019-08-stem-cell-combination-hearts.html>. 2 de agosto de 2019. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 54** FDA news release. FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated>. Publicado el 6 de mayo de 2019. Consultado el 29 de diciembre de 2019.
- 55** Farhan Mitha. "How are European Biotech Tackling the Cardiovascular Disease Problem?". En *Labitech*. <https://www.labitech.eu/features/cardiovascular-disease-european-biotech/>. 9 de julio de 2019. Consultado el 31 de diciembre de 2019.
- 56** OMS. The future of CVD. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_25_future.pdf?ua=1 Consultado el 31 de diciembre de 2019.