

# **Decisiones difíciles en cardiología**

COORDINADORA

**Nekane Murga Eizagaechearria**

# **Decisiones difíciles en cardiología**

**Coordinador**

**Nekane Murga Eizagaechearria**



# Prólogo

---

**E**stamos en un mundo global, deslumbrado por los avances tecnológicos y la comunicación. Si nos pidieran que describiéramos la práctica médica actual, podríamos decir que está basada en la evidencia. Incluso puede parecer que los resultados de las pruebas diagnósticas y/o terapéuticas, junto con las guías de práctica clínica, controlan todas nuestras decisiones. Pero en realidad, diariamente tanto en consultas como en hospitalización, ante nuestros pacientes, nos encontramos con la necesidad de decidir entre diferentes alternativas posibles, pudiendo ser todas ellas teóricamente correctas, por lo que para realizar la elección, tenemos que basarnos en nuestra experiencia o, por qué no reconocerlo, en nuestra intuición. Decidir en medicina, y en cardiología en concreto, no siempre es tan fácil como puede parecer *a priori*.

El objetivo de este libro, como su título indica, ha sido elegir diferentes situaciones clínicas en las que se nos puede presentar la necesidad de realizar decisiones difíciles en cardiología, intentando que sean frecuentes en nuestra práctica, así como realizar un desarrollo de los temas con una finalidad eminentemente práctica. Gracias al trabajo de los diferentes autores que han participado, creo que los fines inicialmente trazados se han logrado. Es imprescindible destacar su desinteresada colaboración en la obra y reconocer su papel protagonista.

No puedo dejar de expresar mi agradecimiento a la Sección de Cardiología Clínica y Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología por la confianza que ha mostrado, dándome la oportunidad de dirigir este proyecto. Sin embargo, realmente me gustaría mostrar mi reconocimiento a todos vosotros, que con el noble propósito de intentar mejorar la asistencia de vuestros pacientes, leáis estas obras de carácter eminentemente práctico.

Espero que este libro os resulte de utilidad y que el tiempo empleado lo consideréis bien utilizado en la lectura de este trabajo.

**Nekane Murga Eizagaechearria**  
Servicio de Cardiología  
Hospital Civil de Basurto



# Índice de autores

---

## COORDINADORA

---

### **Nekane Murga Eizagaechearria**

Servicio de Cardiología.  
Hospital de Basurto. Bilbao

## AUTORES

---

### **María Fe Arcocha Torres**

Servicio de Cardiología.  
Hospital de Basurto. Bilbao

### **Camino Bañuelos de Lucas**

Unidad de Cardiología Intervencionista.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

### **Juan F. Delgado Jiménez**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

### **Pilar Escribano Subías**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

### **Rubén García Martín**

Servicio de Cardiología.  
Hospital de Basurto.  
Bilbao

### **José Antonio Guzmán Pérez**

Unidad de Medicina Intensiva.  
Hospital de Montilla (Córdoba)

### **Manuel Martínez Sellés**

Servicio de Cardiología.  
Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid

### **Lorenzo Monserrat Iglesias**

Servicio de Cardiología.  
Complejo Hospitalario Universitario  
A Coruña

### **Ángela M.<sup>a</sup> Montijano Cabrera**

Servicio de Cardiología.  
Hospital de Montilla (Córdoba)

### **José Juan Onaindia Gandarias**

Servicio de Cardiología.  
Hospital de Basurto.  
Bilbao

**José Miguel Ormaetxe Merodio**

Servicio de Cardiología.  
Hospital de Basurto. Bilbao

**Pablo Pedreros**

Unidad de Cardiología Intervencionista.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Sonia Ruiz Bustillo**

Servicio de Cardiología.  
Hospital del Mar. Barcelona

**Rafael Salguero Bodes**

Servicio de Cardiología. Hospital  
Universitario 12 de Octubre. Madrid

# Índice de capítulos

---

## Capítulo 1

- Decisiones difíciles en la indicación y seguimiento del tratamiento antiagregante** ..... 1  
*Á.M.<sup>a</sup> Montijano, J.A. Guzmán*

## Capítulo 2

- Tratamiento diurético en pacientes con insuficiencia cardíaca** ..... 21  
*S. Ruiz Bustillo*

## Capítulo 3

- Decisiones difíciles en la fibrilación auricular** ..... 35  
*R. Salguero*

## Capítulo 4

- Decisiones difíciles en pacientes con marcapasos** ..... 57  
*R. García Martín, J.M. Ormaetxe, M.<sup>a</sup>F. Arcocha, J.J. Onaindia*

## Capítulo 5

- Decisiones ante el paciente de edad avanzada** ..... 77  
*M. Martínez, C. Bañuelos, P. Pedreros*

## Capítulo 6

- Decisiones difíciles ante la hipertensión pulmonar en las cardiopatías izquierdas** ..... 87  
*P. Escribano, J.F. Delgado*

## Capítulo 7

- Decisiones ante la hipertrofia ventricular izquierda** ..... 101  
*L. Monserrat*





# Capítulo 1

---

## Decisiones difíciles en la indicación y seguimiento del tratamiento antiagregante

Á.M.<sup>a</sup> Montijano Cabrera<sup>1</sup>, J.A. Guzmán Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología; <sup>2</sup> Unidad de Medicina Intensiva. Hospital de Montilla. Córdoba

### RESUMEN

La aspirina es la base del tratamiento de múltiples pacientes cardiovasculares. Su utilización está en aumento, e incluso se admite la asociación de antiplaquetarios en indicaciones concretas, especialmente en pacientes que sufren un síndrome coronario agudo (SCA) y/o revascularización percutánea (ICP), pero no hay datos suficientes para aceptarla como norma en prevención primaria, en enfermedad coronaria estable, ni en la prevención de fenómenos cardioembólicos en presencia de fibrilación auricular.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento antiagregante plaquetario constituye uno de los pilares de la terapéutica cardiovascular por el papel esencial de las plaquetas en la aterotrombosis. Bien es cierto que se está ampliando la prescripción de antiplaquetarios a un número elevado de pacientes, con la consiguiente reducción del riesgo isquémico<sup>(1)</sup>. Pero paralelamente, existe una tendencia a la “polifarmacia”, sin cuestionar la eficacia y/o necesidad reales de cada fármaco empleado. Actualmente disponemos de suficiente evidencia científica sobre la que sustentar decisiones médicas a este respecto en la mayoría de nuestros pacientes<sup>(2-7)</sup> (**Tabla 1**). Además, se plantean otras situaciones que no están contempladas en los documentos de consenso, pero que están avaladas por crecientes experiencias.

En el presente capítulo analizamos brevemente el efecto y el beneficio de los antiagregantes más comunes y repasamos los diferentes contextos en que puede resultar útil el tratamiento antiagregante.

**Tabla 1. Recomendaciones para el empleo de fármacos antiplaquetarios en diferentes situaciones clínicas<sup>(3,4)</sup>**

| Situación clínica                                      | Fármaco  | Evidencia         | Comentario   |
|--|--|-------------------|--|
| <b>Cardiopatía isquémica</b>                           |  |                   |  |
| Angina estable crónica                                 | Aspirina<br>Clopidogrel  | 1 A<br>1 C+       | Alternativa a aspirina   |
| SCASEST  | Con ICP<br>Aspirina<br>Aspirina + clopidogrel<br>i-GP IIb/IIIa vía i.v.      | 1 A<br>1 A<br>1 A | Mejor que aspirina sola<br>En relación con ICP   |
|  | Sin ICP<br>Aspirina<br>Aspirina + clopidogrel<br>i-GP IIb/IIIa vía i.v.      | 1 A<br>2 A        | Mejor que aspirina sola<br>Tirofiban o eptifibatide  |
| IAMCEST  | ICP primaria<br>Aspirina<br>Aspirina + clopidogrel<br>i-GP IIb/IIIa vía i.v. | 1 A<br>1 B<br>1 A | Superior a aspirina  |
| Infarto de miocardio previo                            | Aspirina<br>Clopidogrel  | 1 A<br>1 A        | Alternativa a aspirina   |
| Tras cirugía coronaria                                 | Aspirina   | 1 A               |  |
| Tras ICP electiva                                      | Aspirina   | 1 A               | Si implante de stent<br>Si implante de stent<br>En pacientes estables  |
|  | Clopidogrel  | 1 A               |  |
|  | Ticlopidina  | 1 A               |  |
|  | i-GP IIb/IIIa vía i.v.   | 2 A               |  |
| <b>Prevención primaria en pacientes de alto riesgo</b> |  |                   |  |
| Diabetes mellitus                                      | Aspirina   | 2 B               |  |
| Hipertensión arterial                                  | Aspirina   | 2 A               | Según riesgo global  |
| Fibrilación auricular                                  | Aspirina   | 1 A               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes de riesgo medio/alto no susceptibles de warfarina</li> <li>• FA aislada en jóvenes</li> <li>• Asociada a warfarina: si indicación para aspirina y FA reumática con embolismo previo</li> </ul> |
| Insuficiencia cardíaca no isquémica                    | Aspirina   | 2 A               | FEVI < 30% sin fibrilación auricular ni factores de riesgo cardiovascular  |
| Enfermedad valvular                                    | Aspirina   | 1 B               | En valvulopatía mitral reumática no candidatos a warfarina   |
| Cirugía valvular                                       | Aspirina   | 2 B               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• En válvulas mecánicas asociado a warfarina</li> <li>• En prótesis biológicas de más de 3 meses</li> </ul>   |

FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; ICP: revascularización percutánea; i-GP IIb/IIIa: inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa.

## FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Los antiagregantes interfieren en el proceso de activación plaquetaria, con consecuencias cuantificables en el riesgo de trombosis arterial y de hemorragia. La aspirina es el agente de referencia; una amplia experiencia y numerosos estudios la avalan<sup>(1)</sup>. En tratamientos prolongados, la mejor alternativa es el clopidogrel, pero existen otros como el dipiridamol, el triflusal o los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (i-GP IIb/IIIa). Ninguno de ellos ha superado de forma aislada a la aspirina cuando se analizan conjuntamente eficacia y seguridad. En la **Tabla 2** se resumen las principales características de los antiplaquetarios más usados en cardiología.

### Acciones de los antitrombóticos

La *aspirina* ejerce su efecto antiplaquetario a través de la vía de la ciclooxigenasa (COX-1), bloqueando irreversiblemente la síntesis plaquetar de tromboxano A2. Su punto débil es la cifra de complicaciones hemorrágicas, debidas a un efecto ulcerógeno y a que induce una alteración de la hemostasia. Es el antiagregante de elección en monoterapia<sup>(4,5)</sup> y está indicada indefinidamente cuando el riesgo trombótico es elevado<sup>(4)</sup>, con o sin ateromatosis documentada y/o clínica. La aspirina es efectiva en un amplio rango de dosis, pero, para minimizar efectos adversos, se elige siempre la mínima eficaz (75-100 mg/d) por vía oral, no habiéndose validado la administración endovenosa. Para lograr un efecto inmediato se añade una dosis inicial de 162-325 mg.

Una buena alternativa podría ser una tienopiridina. La *ticlopidina* resultó eficaz en estudios bien diseñados<sup>(1)</sup>, pero está relegada por sus efectos adversos. El *clopidogrel* es un antagonista de los receptores del ADP (P2Y<sub>12</sub>) que bloquea selectiva e irreversiblemente la activación de las plaquetas inducida por el ADP. Se tolera bien y tiene una potencia comparable a la aspirina<sup>(1,8)</sup>. No es gastroerosivo, pero también favorece las hemorragias y carece de antídoto. Aunque la respuesta observada al clopidogrel es variable, se acepta como la mejor alternativa a la aspirina o en asociación con ella en supuestos clínicos concretos<sup>(9-11)</sup>. Se admite que una dosis de al menos 75 mg/d durante un mínimo de 4 días es clínicamente apropiada<sup>(4)</sup> y su efecto se anticipa con una carga inicial de 300-600 mg. Uno

**Tabla 2.** Características de los principales antiagregantes más empleados en pacientes con cardiopatía isquémica. Modificado de Patrono *et al.*<sup>(4)</sup>

| Característica               | Aspirina | Clopidogrel       | i-GP IIb/IIIa         |
|------------------------------|----------|-------------------|-----------------------|
| Proteína plaquetaria diana   | COX-1    | P2Y <sub>12</sub> | $\alpha_{IIb}\beta_3$ |
| Reversibilidad del efecto    | No       | No                | Sí                    |
| Vida media del agente activo | Minutos  | Minutos           | Horas                 |
| Necesidad de monitorización  | No       | No                | ¿?                    |
| Necesidad de titular dosis   | No       | No                | Sí                    |
| Administración oral          | Sí       | Sí                | No                    |
| Útil en síndromes agudos     | Sí       | Sí                | Sí                    |
| Útil a largo plazo           | Sí       | Sí                | No                    |

COX-1: ciclooxigenasa; i-GP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

de los aspectos más controvertidos es la duración del tratamiento con clopidogrel, que está acotado en las recomendaciones vigentes.

El *triflusal* está relacionado estructuralmente con la aspirina y actúa inhibiendo selectivamente el metabolismo del ácido araquidónico, a través del bloqueo reversible de la actividad de la COX-1. No existen trabajos adecuadamente diseñados para contrastar su eficacia frente a aspirina<sup>(1,4)</sup>.

El *dipiridamol* inhibe la agregación plaquetaria en respuesta a diversos estímulos, a través del aumento del AMPc y el GMPc. Tiene escasa eficacia antitrombótica<sup>(1)</sup> y está desaconsejado en cardiopatía isquémica por empeorar la angina mediante un mecanismo de robo coronario. Puede ser útil en enfermedad cerebrovascular.

Otro grupo de fármacos antiagregantes son los *inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa*, una integrina plaquetaria que actúa como receptor intermediario en la vía final común de la agregación plaquetaria. Entre ellos destacamos el abciximab –un anticuerpo monoclonal murino–, el eptifibatide –heptapéptido cíclico sintético– o el tirofiban –hidrocloruro sintético no peptídico–, que se unen al receptor de dicha glucoproteína y lo bloquean, inhibiendo la unión del fibrinógeno a las plaquetas. Todos reducen los eventos isquémicos, aunque con resultados variables en estudios con o sin revascularización<sup>(12)</sup>, siempre a expensas de un asumible y discreto incremento de hemorragias<sup>(4)</sup>. Su administración es endovenosa y están indicados sólo en algunos SCA, especialmente si precisan ICP<sup>(4,6)</sup>. Los intentos realizados con agentes orales (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban y lotrafiban) no han prosperado por no ser más eficaces que la aspirina e incrementar la mortalidad<sup>(13)</sup>.

### Selección del antitrombótico y terapia combinada

El tratamiento antiplaquetario logra una reducción global de eventos isquémicos del 27% en los subgrupos de alto riesgo<sup>(1)</sup>. La selección del paciente prevalece sobre la del fármaco, ya que la diferencia observada en el efecto es mayor entre tratar o no hacerlo que entre administrar dos antiagregantes diferentes<sup>(4)</sup>. La primera opción suele ser la aspirina. Recientemente está cambiando la estrategia antiagregante, con más asociaciones de fármacos que bloquean el proceso de agregación a distintos niveles. La combinación de aspirina y clopidogrel es la más eficaz y segura en tratamientos a largo plazo<sup>(6,10)</sup> (**Tabla 3**). Pero el riesgo de sangrado se potencia si aumentan el número de antiplaquetarios y su tiempo de administración, por lo que resulta difícil aceptar la asociación de dos antiagregantes de forma indefinida y, más aún, la triple terapia, que se recomienda sólo de forma temporal en casos concretos<sup>(14)</sup>.

### Seguridad del tratamiento antitrombótico y balance riesgo/beneficio

Para aceptar la indicación de un antiagregante, el balance beneficio/riesgo debe ser favorable: El beneficio es resultado de una buena indicación del fármaco en base a la situación clínica<sup>(6)</sup> y de una óptima selección del candidato a tratar<sup>(15,16)</sup>. El riesgo principal del tratamiento son las hemorragias, y los factores que las favorecen ensombrecen el pronóstico de los pacientes<sup>(17)</sup>; entre éstos prevalecen la mayor edad, el sexo femenino, el aclaramiento de creatinina < 60 mL/min, el hematocrito basal o la presión arterial.

**Tabla 3. Recomendaciones para la terapia antiagregante combinada con aspirina y clopidogrel en enfermedad coronaria y cerebrovascular**

| Situación clínica                  | Recomendación | Duración   |
|------------------------------------|---------------|--|
| <b>Cardiopatía isquémica:</b>      |               |  |
| • Prevención primaria              | No            | –  |
| • Prevención secundaria            |               |  |
| – Angina estable                   | No            | –  |
| – SCASEST/Angina inestable         | Sí            | 1 año  |
| – IAM sin ICP                      | Sí            | 28 días  |
| – Revascularización percutánea     | Sí            | Mínimo 1 mes, recomendable<br>1 año si <i>stent</i> ¿indefinido? |
| <b>Enfermedad cerebrovascular:</b> |               |  |
| • ACVA aterotrombótico             | No            | –  |
| • ACVA cardioembólico              | No            | –  |

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; IAM: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: revascularización percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Cuando el riesgo isquémico es bajo, una discreta disminución de eventos isquémicos supone exponer a un gran número de sujetos a presentar complicaciones hemorrágicas excesivas, por lo que no se contempla su indicación<sup>(4)</sup>. En contrapartida, si el riesgo es elevado, el beneficio supera a los efectos adversos y justifica su empleo. La decisión más difícil radica en los pacientes de riesgo intermedio, habitualmente no recogidos en las guías científicas, en los que hay que individualizar el potencial beneficio neto. Actualmente muchos de éstos no reciben terapia alguna<sup>(4)</sup>.

## TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad coronaria constituye la indicación *princeps* para la terapia antiagregante en cardiología. Es un problema tan prevalente como heterogéneo. Las indicaciones mejor establecidas se refieren a prevención secundaria; aquí el tratamiento antitrombótico indefinido es indiscutible para todos los pacientes. En prevención primaria, los pacientes de riesgo elevado también se benefician de los antiagregantes. La duda puede plantearse en situaciones de riesgo intermedio en prevención primaria. La **Tabla 4** resume las principales recomendaciones en cardiopatía isquémica y la duración del tratamiento.

### Antiagregación en las unidades de dolor torácico

Todo paciente que ingresa en una UDT debe recibir aspirina por vía oral siempre que se sospeche causa isquémica, pero si la probabilidad de enfermedad coronaria es baja, deben realizarse antes exploraciones de estratificación del riesgo cardiovascular.

No hay datos de que otros fármacos superen a la aspirina, por lo que sólo está reconocido su empleo cuando ésta no se pueda administrar. En pacientes con intolerancia

**Tabla 4. Resumen de las principales indicaciones de los antitrombóticos en la cardiopatía isquémica y duración recomendada del tratamiento**

| Fármaco        | Recomendación en cardiología  | Duración  |
|----------------|---|---|
| Aspirina       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los pacientes con riesgo trombótico elevado con o sin ateromatosis documentada y/o clínica</li> </ul>  | Indefinida  |
| Tienopiridinas | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que no puedan recibir aspirina</li> <li>• SCASEST</li> <li>• IAM</li> <li>• ICP               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Stents convencionales</li> <li>– Stents con fármacos</li> </ul> </li> </ul> | Indefinida<br>9 meses-1 año<br>14 días-1 año<br><br>1 mes<br>1 año* |
| Triflusal      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor torácico e intolerancia a aspirina en UDT</li> <li>• Intolerancia a aspirina en cardiopatía isquémica estable</li> </ul>   | Dosis inicial**<br>Indefinido                                       |
| Dipiridamol    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>  | –   |
| i-GP IIb/IIIa  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes de alto riesgo con SCASEST</li> <li>• Pacientes de alto riesgo con IAM + ICP</li> </ul>  | Fase aguda<br>Fase aguda  |

\* Cada vez más grupos prolongan el tratamiento combinado indefinidamente.

\*\* Tras la dosis inicial se administrará con las mismas consideraciones que la aspirina.

i-GP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; IAM: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: revascularización percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; UDT: unidad de dolor torácico.

se podrá optar por triflusal y, si se constata alergia, son preferibles ticlopidina o clopidogrel. Los fármacos de administración endovenosa no están aquí contemplados.

### Síndrome coronario agudo sin elevación de ST

El SCA es un síndrome complejo<sup>(6)</sup>. En los últimos años, la incidencia del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) ha superado al infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAM). En los pacientes con SCASEST el trombo es rico en plaquetas y suboclusivo, y la activación plaquetaria está implicada no sólo en la rotura aguda de una placa, sino también en posibles fenómenos isquémicos distales por fragmentación de ésta. El tratamiento antiagregante indefinido es indispensable (**Tabla 5**). Existen tres opciones: aspirina, tienopiridinas e i-GP IIb/IIIa.

De forma aguda, la aspirina ha demostrado de forma consistente una reducción de infarto de miocardio y muerte<sup>(1,6)</sup> (**Figura 1**) con dosis de 75-150 mg (tras carga de 160-325 mg), sin demostrarse efectivas dosis mayores<sup>(6)</sup>, pero con relación dosis-sangrado<sup>(8,10)</sup>. Debe administrarse siempre como primer fármaco y de forma indefinida.

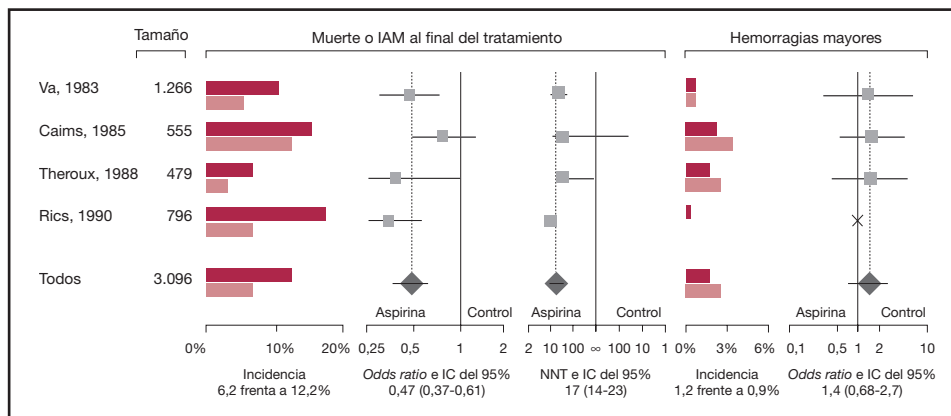
Los otros agentes se utilizan en asociación. La adición de clopidogrel a aspirina en el SCASEST ha sido evaluada en tres estudios<sup>(10,11)</sup>: *CURE*, *CREDO* y *PCI-CURE*, con beneficio a 9-12 meses en todos los subgrupos. La principal complicación fueron las hemorragias, relacionadas con las dosis elevadas de aspirina y la revascularización quirúrgica en los días siguientes, pero no con el tratamiento percutáneo, que es la técnica más emplea-

**Tabla 5. Recomendaciones europeas para el uso de antiagregantes en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y grado de evidencia. Tomado de Bassand *et al.*<sup>(6)</sup>**

| Antiplaquetario                                 | Recomendación  | Evid.  |
|---|--|--|
| Aspirina  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda aspirina en todos los pacientes con SCASEST sin contraindicaciones, a una dosis de carga inicial de 160-325 mg y a una dosis de mantenimiento indefinido de 75-100 mg/día</li> </ul>  | IA   |
| Clopidogrel                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>En todos los pacientes se recomienda una dosis de carga inmediata de 300 mg de clopidogrel, seguida de 75 mg/día de clopidogrel. El clopidogrel debe mantenerse durante 12 meses a menos que haya excesivo riesgo de hemorragias</li> <li>En todos los pacientes con contraindicación de aspirina se debe administrar clopidogrel en su lugar</li> <li>En los pacientes que se considere para estrategia invasiva o intervencionista, debe usarse una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg para alcanzar una inhibición más rápida de la función plaquetaria</li> <li>En el caso de que pacientes pretratados con clopidogrel se tengan que someter a cirugía de derivación aortocoronaria, la cirugía debe posponerse a 5 días después la interrupción del tratamiento con clopidogrel cuando sea factible clínicamente</li> </ul>  | IA<br>I-B<br>IIa-B<br>IIa-C                                    |
| Inhibidores de los receptores de la GP IIB/IIIA | <ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes con riesgo intermedio a alto, particularmente pacientes con elevación de las troponinas o diabetes, se recomienda el uso de eptifibatide o tirofiban para el tratamiento precoz inicial, en conjunción con los fármacos antiplaquetarios</li> <li>Los pacientes diabéticos con SCASEST deben recibir i-GP IIb/IIIA como parte del tratamiento médico inicial, que debe continuarse hasta que se haya completado la ICP</li> <li>La elección de combinar fármacos antiplaquetarios con anticoagulantes debe realizarse en función del riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos</li> <li>Los pacientes que reciban un tratamiento inicial con eptifibatide o tirofiban previo a la angiografía deben mantener el mismo durante y después del ICP</li> <li>En pacientes de alto riesgo no pretratados con i-GP IIb/IIIA que vayan a someterse a ICP, se recomienda administrar abciximab inmediatamente después de la angiografía. El uso de eptifibatide y tirofiban, en este contexto está menos establecido</li> <li>Los i-GP IIb/IIIA deben combinarse con un anticoagulante</li> <li>La bivalirudina puede utilizarse como una alternativa a los i-GP IIb/IIIA más HNF/HBPM</li> <li>Cuando se conoce la anatomía coronaria y el ICP se va a realizar en las 24 horas siguientes con i-GP IIb/IIIA, la evidencia más segura es la que se ha obtenido con abciximab</li> </ul> | IIa-A<br>IIa-B<br>I-B<br>IIa-B<br>I-A<br>IIa-B<br>I-A<br>IIa-B |

Evid.: evidencia; i-GP IIb/IIIA: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIA; ICP: revascularización percutánea; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.





**Figura 1.** Incidencia de muerte, infarto de miocardio y hemorragias mayores al final del tratamiento en un estudio de cuatro ensayos clínicos aleatorizados sobre aspirina (barras claras) frente a control (barras oscuras). Tomado de J.P. Bassand et al.<sup>(6)</sup>. IC: insuficiencia cardíaca; IAM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

da, por lo que no está justificado obviar la administración de clopidogrel por si se precisa cirugía. Se recomienda administrar aspirina y clopidogrel a todos los pacientes con SCA-SEST y en todos los que se someten a ICP, sobre todo con implantación de *stent*<sup>(6)</sup>.

Los i-GP IIb/IIIa han sido testados con éxito a corto plazo (1 mes) en estrategias conservadoras e invasivas<sup>(6)</sup>, demostrando reducción del riesgo en los pacientes de mayor riesgo (diabéticos, elevación de troponina) y especialmente en relación con ICP durante el ingreso<sup>(6,12)</sup>. El abciximab fue eficaz sólo con ICP (*CAPTURE*, *EPIC*, *EPIS-TENT*) y el tirofiban y eptifibatide lo fueron en ambas estrategias (*PURSUIT*, *PRISM*, *PRISM-PLUS*), aunque con mejores resultados en ICP. Sólo el estudio *ESPRIT* demostró el beneficio de eptifibatide a un año tras implante de *stent*. Aunque en la actualidad la utilización de i-GP IIb/IIIa no está generalizada a todos los pacientes, en los de alto riesgo, su eficacia es superior a la asociación de dos antiplaquetarios sin compromiso de la seguridad<sup>(6)</sup>. Se recomienda abciximab en sujetos de alto riesgo que van ser sometidos a ICP en las siguientes 4-6 horas. Pero si se prevé una demora superior, así como en tratamientos conservadores, son preferibles tirofiban o eptifibatide.

Aunque a corto plazo el SCASEST tiene menor mortalidad hospitalaria que el IAM, esta cifra se invierte tardíamente<sup>(6,18)</sup>, quizá porque la enfermedad coronaria es más grave o porque se trata de pacientes con mayor riesgo (especialmente diabéticos y/o con insuficiencia renal). A los 6 meses del evento, el riesgo de recurrencias isquémicas es elevado, por lo que se admite que la terapia combinada tras un SCASEST se debe mantener 9-12 meses<sup>(10)</sup>. A más largo plazo, el riesgo hemorrágico reduce el beneficio neto y hace desaconsejable prolongar la asociación.

## Síndrome coronario agudo con elevación de ST

En los pacientes con IAM el trombo es rico en fibrina y oclusivo; el objetivo terapéutico primario es la reperfusión rápida, completa y sostenida mediante fibrinólisis o angio-

plastia primaria<sup>(2)</sup>. Deben también añadirse antiplaquetarios. El beneficio de la aspirina, en términos de mortalidad, es aditivo al de los trombolíticos, y ocurre a expensas de un ligero aumento de las hemorragias. Todos los pacientes que sufren un IAM deben recibir aspirina desde el inicio y de forma indefinida, a menos que exista contraindicación. El empleo de clopidogrel se ha potenciado en las últimas guías clínicas<sup>(3)</sup>. Según los estudios *COMMIT* y *CLARITY*, se asocia clopidogrel al menos durante las primeras semanas<sup>(3,19)</sup> (**Tabla 6**). En pacientes tratados percutáneamente, muchas actuaciones se extrapolan del SCASEST. Se han utilizado también i-GP IIB/IIIa (abciximab) con menor reinfarcto y revascularización urgente; además, el beneficio se prolonga hasta 2,5 años, por lo que se contemplan en relación con ICP y en pacientes en *shock* cardiogénico.

Las recomendaciones para los pacientes con IAM, superada la fase aguda, se recogen en la **Tabla 7** y podrían basarse en el estudio *CURE*.

### Cardiopatía isquémica estable

El mayor grupo de pacientes reencuentran en situación estable con o sin angina tras un evento coronario. En ellos los antiagregantes reducen las complicaciones cardiovasculares en un 22%<sup>(1)</sup> y deben recibir indefinidamente aspirina a las dosis habituales<sup>(5)</sup>. En su defecto se puede optar por triflusal o clopidogrel. En un análisis retrospectivo del estudio *CAPRIE*, el clopidogrel resultó eficaz en pacientes de alto riesgo (diabéticos, dislipémicos o con antecedente de cirugía coronaria), pero sólo superó a la aspirina (325 mg/d) en el subgrupo con arteriopatía periférica.

En pacientes de alto riesgo con angina estable, el tratamiento combinado resulta más beneficioso a largo plazo que la aspirina aislada<sup>(20)</sup>, pero a expensas de un riesgo elevado de hemorragias importantes. Se ha propuesto que el clopidogrel podría estar indicado de forma indefinida en quienes tuvieron un SCA bajo tratamiento con aspi-

**Tabla 6. Recomendaciones americanas para el uso de clopidogrel en la fase aguda de un IAM con elevación del segmento ST. Tomado de Antman et al.<sup>(3)</sup>**

|                  | Recomendación  |
|------------------|--|
| <b>Clase I</b>   | • Debe administrarse clopidogrel 75 mg/d oral asociado a aspirina en pacientes con IAM independientemente de que se aplique algún procedimiento de reperfusión (IA). El clopidogrel se mantendrá al menos 14 días                              |
|                  | • En pacientes que toman clopidogrel y precisan revascularización quirúrgica, el tratamiento se mantendrá hasta 5-7 días antes   |
| <b>Clase IIa</b> | • A los pacientes de menos de 75 años que reciben tratamiento fibrinolítico o que no reciben terapia de reperfusión es recomendable administrar una dosis inicial de 300 mg de clopidogrel (evidencia C); no hay datos por encima de esta edad |
|                  | • Es razonable prolongar el tratamiento con clopidogrel durante un año con independencia de que reciban o no terapia de reperfusión (evidencia C)  |

IAM: infarto agudo de miocardio.

**Tabla 7. Utilidad de los antiagregantes de forma diferida tras un IAM, en prevención secundaria**

| Antiplaquetario | Recomendación   | Evidencia                   |
|-----------------|---|-----------------------------|
| Aspirina        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salvo contraindicación, todos los pacientes recibirán indefinidamente aspirina a dosis de 75-162 mg/d</li> <li>• Salvo contraindicación, todos los pacientes sometidos a PCI postinfarto recibirán aspirina (162-325 mg/d) durante al menos 1 mes tras implante de <i>stent</i> convencional y hasta 6 meses tras <i>stents</i> farmacoactivos; posteriormente se reanudará la dosis de 75-162 mg/d</li> <li>• En pacientes con elevado riesgo de sangrado se emplearán dosis de 75-162 mg/d postimplante de <i>stent</i></li> </ul>   | I B<br><br>IIa-C            |
| Clopidogrel     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si hay contraindicación para aspirina, puede emplearse clopidogrel</li> <li>• Todos los pacientes con <i>stent</i> con fármacos recibirán clopidogrel durante 12 meses salvo alto riesgo de sangrado. Si los <i>stents</i> son convencionales, el tiempo mínimo será de 1 mes, e idealmente 12 meses</li> <li>• Todos los pacientes que no precisen <i>stents</i> (tratamiento médico y/o angioplastia) deberán recibir clopidogrel al menos durante 14 días</li> <li>• El tratamiento a largo plazo (1 año) con clopidogrel (75 mg/d) es razonable tras un IAM independientemente de que se reciba o no terapia de reperfusión</li> </ul> | I B<br><br>I B<br><br>IIa-C |

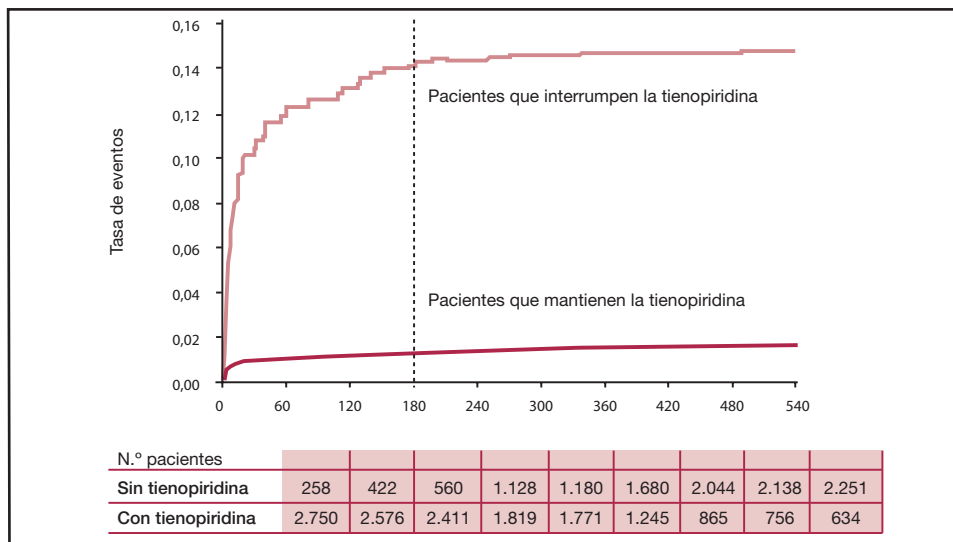
IAM: infarto agudo de miocardio; PCI: revascularización coronaria percutánea con implante de *stent*.

rina (asumiendo cierta resistencia a aspirina), pero no hay datos que lo avalen y no es una indicación aceptada en la actualidad. Para el caso de la angina refractaria o angina crónica rebelde al tratamiento, la primera estrategia es la optimización farmacológica, y tampoco existen datos de que la asociación de antitrombóticos mejore la sintomatología ni el pronóstico. En la angina estable se contempla el tratamiento combinado sólo tras un SCA<sup>(10)</sup> y tras ICP<sup>(7)</sup>, con las consideraciones de duración previstas en estos subgrupos, pero no de forma generalizada<sup>(21)</sup>.

## Revascularización percutánea

La evolución de los procedimientos de revascularización percutánea ha reducido los eventos coronarios al menos tras el primer año desde la intervención. A ello ha contribuido la utilización de tratamientos antitrombóticos, que reduce la tasa de infarto de miocardio periprocedimiento<sup>(6,7)</sup>.

En la era pre-*stent*, la asociación de aspirina con i-GP IIb/IIIa y heparina redujo la recurrencia de eventos clínicos y las reintervenciones a un mes, pero obtuvo resultados variables a más largo plazo<sup>(22,23)</sup>. Más recientemente, la utilización de endoprótesis minimizó técnicamente las recurrencias. Estos pacientes, sin embargo, pueden sufrir una trombosis aguda postimplante; las pautas antiagregantes basadas en la asociación de clopidogrel y aspirina resultan las más eficaces para evitar la oclusión precoz y subaguda del *stent*, y están recogidas en las guías clínicas vigentes. El tra-



**Figura 2.** Evolución de los pacientes con stents farmacológicos. Las curvas comparan la aparición de eventos entre los pacientes que mantienen tratamiento antiagregante combinado y los que cesan el tratamiento con tienopiridinas. Tomado de Airolidi et al.<sup>(25)</sup>.

tamiento se inicia inmediatamente tras el procedimiento con las dosis habituales precedidas de una carga de clopidogrel<sup>(6)</sup>.

Más controvertido es establecer la duración del tratamiento combinado. En los primeros 6 meses ocurren la mayoría de las trombosis del *stent* y parece existir una relación causal y temporal entre la supresión de la tienopiridina y el evento clínico, especialmente en *stents* fármacoactivos<sup>(24,25)</sup> (**Figura 2**), por lo que no hay duda en mantenerlo. Más adelante, la situación se complica y podrían concurrir diversos factores<sup>(24-26)</sup>. Sin perder de vista la trombosis tardía del *stent*<sup>(27)</sup>, hay que considerar también la posible progresión de la enfermedad coronaria<sup>(25)</sup>. Las guías clínicas actuales<sup>(7)</sup> incluyen el tratamiento combinado durante 1 mes en *stents* convencionales (IA), y un año en *stents* con fármacos (IC), admitiendo que en este período resulta beneficioso y seguro<sup>(11,21)</sup>, pero a más largo plazo no hay consenso, pues la reducción de la seguridad excluye cualquier posible generalización. No obstante, a la espera de futuras recomendaciones, cada vez más grupos aluden al beneficio demostrado<sup>(11,26,28)</sup> y optan por mantener indefinidamente la asociación aspirina-clopidogrel en los pacientes con más riesgo de trombosis, es decir, en portadores de *stents* con fármacos.

### Síndrome coronario agudo en diabéticos

Los pacientes diabéticos constituyen un subgrupo de especial riesgo. En el SCASEST no hay datos que sugieran diferente efecto de los antiagregantes pero se ha apuntado a una cierta resistencia a la aspirina en este subgrupo. Cuando se realizan estrategias invasivas, en cambio, los resultados con i-GP IIb/IIIa son superiores y se recomiendan asociados a aspirina siempre que no exista ningún otro predictor de riesgo. Posteriormente debe mantenerse la aspirina indefinidamente.

**Tabla 8. Estimación del riesgo/beneficio de administrar aspirina durante 5 años a 1.000 individuos con diferente riesgo de sufrir enfermedad coronaria\*. Tomado de Hayden *et al.*<sup>(29)</sup>**

|                                       | 1%         | 3%         | 5%         |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Mortalidad total                      | Sin efecto | Sin efecto | Sin efecto |
| Eventos coronarios <sup>(a)</sup>     | Evita 1-4  | Evita 4-12 | Evita 6-20 |
| Hemorragias cerebrales <sup>(b)</sup> | Causa 0-2  | Causa 0-2  | Causa 0-2  |
| Sangrados mayores <sup>(c)</sup>      | Causa 2-4  | Causa 2-4  | Causa 2-4  |

\* La estimación se realiza asumiendo una reducción global del riesgo de coronariopatía del 28% en individuos tratados con aspirina, sin diferencias en dicha reducción en función de la edad.

<sup>(a)</sup> Infarto agudo de miocardio no fatal y evento coronario fatal; <sup>(b)</sup> los datos registrados en ensayos realizados en prevención secundaria sugieren que el incremento observado en las hemorragias cerebrales se compensa con la reducción de otros tipos de accidente cerebrovascular en pacientes de muy alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular (al menos el 10% en 5 años); <sup>(c)</sup> las cifras se multiplican por 2 o 3 en mayores de 70 años.

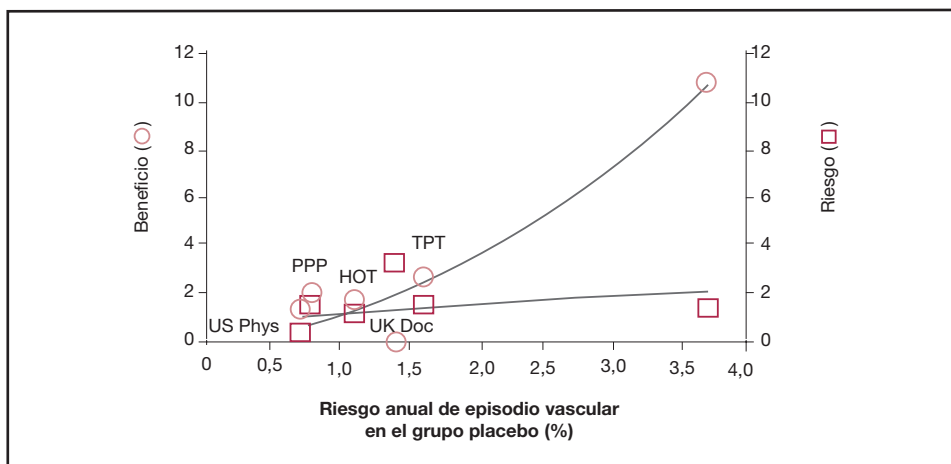
El IAM tiene peor pronóstico en diabéticos, con más complicaciones incluso en infartos pequeños y mayor mortalidad, y ello parece deberse a la menor reserva funcional del ventrículo izquierdo en estos pacientes. Paradójicamente, el beneficio de la reperfusión con fibrinólisis y/o ICP es muy superior en diabéticos, pero suele restringirse, quizá por temor a complicaciones. En relación con el tratamiento adyuvante a la reperfusión, no hay datos de que la aspirina tenga un efecto diferente respecto a los no diabéticos.

## ANTIAGREGACIÓN Y PREVENCIÓN PRIMARIA

El tratamiento con aspirina en prevención primaria es controvertido. Su indicación depende del riesgo individual, y éste, de la presencia y severidad de los factores ya establecidos<sup>(29)</sup> (**Tabla 8**). Existen diferentes tablas y scores de riesgo, que agrupan a los pacientes en varios niveles y cuantifican la probabilidad de padecer un evento isquémico. Se admite que cuando el riesgo estimado es  $\geq 1,5\%$  anual, la prevención con aspirina resulta beneficiosa a las mismas dosis que en prevención secundaria<sup>(30,31)</sup>. Sin embargo, muchos pacientes se encuentran en una zona de riesgo intermedio para la que no hay información concluyente<sup>(4)</sup> (**Figura 3**).

### Diabetes mellitus

La hiperglucemia influye negativamente sobre el sistema cardiovascular, con un mecanismo complejo que incluye un estado protrombogénico. Estudios observacionales muestran que el mejor control de la glucemia reduce los eventos isquémicos<sup>(5,32)</sup>, pero globalmente son un grupo de muy alto riesgo y mal pronóstico, de más edad, con más factores de riesgo, con una arteriopatía difusa y con alta prevalencia de isquemia asintomática.



**Figura 3.** Resumen del beneficio absoluto del tratamiento a largo plazo con aspirina en diferentes estudios que comparan aspirina y placebo en prevención primaria, y riesgo asociado de hemorragia. En el eje izquierdo se resume el beneficio (representado por ○), que viene dado por el número de sujetos en los que se ha prevenido un evento isquémico al tratar a 1.000 durante un año. A la derecha, el riesgo de hemorragia (se representa □), correspondiente al número de sujetos en los que una hemorragia mayor es consecuencia de tratar a 1.000 pacientes con bajas de dosis de aspirina durante un año. Se incluyen 6 estudios: US Phys (US Physicians' Health Study), PPP (Primary Prevention Project), HOT (Hypertension Optimal Treatment), UK Doc (British Doctors Trial), TPT (Thrombosis Prevention Trial) y SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial). Tomado de C. Patrono et al.<sup>(4)</sup>.

Se contempla como estrategia de prevención primaria la antiagregación con aspirina de los pacientes diabéticos de más de 40 años, o con factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, albuminuria o antecedente familiar de coronariopatía)<sup>(33)</sup>. Sin embargo, esta recomendación no se cumple en un porcentaje adecuado de diabéticos, lo que seguramente influye en su peor evolución. En contrapartida, no hay datos para aceptar la administración de aspirina antes de los 30 años y se desaconseja en menores de 21 años por el riesgo de síndrome de Reye<sup>(33)</sup>.

## Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) favorece los eventos isquémicos y muestra alta incidencia de fibrilación auricular (FA) e insuficiencia renal. Por ello cabría suponer que el tratamiento antitrombótico pueda resultar de utilidad. Los hipertensos con creatinina sérica  $> 1,3$  mg/dL<sup>(34)</sup> constituyen un subgrupo con mayor reducción del riesgo isquémico con aspirina. Sin embargo, las guías actualmente vigentes no lo contemplan de forma sistemática en prevención primaria y consideran que la recomendación debe realizarse según el riesgo global del paciente y no según este factor aislado<sup>(34)</sup>. En relación con la eficacia de aspirina según las cifras tensionales hay datos discordantes<sup>(31,35)</sup>, y lo único claro es que el mejor control tensional reduce globalmente las complicaciones vasculares<sup>(36)</sup>.

## Otros factores de riesgo cardiovascular

El óptimo control de otros factores de riesgo cardiovascular modificables reduce los eventos clínicos<sup>(15)</sup> y puede ralentizar la progresión de la enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, no hay datos sobre el papel de los antiagregantes en ausencia de enfermedad cardiovascular. Alguna experiencia aislada ha tratado de dilucidar el papel de la aspirina en prevención primaria en varones de edad media, con resultados discordantes. Sólo algunas recomendaciones<sup>(31)</sup> consideran que los varones de más de 40 años, las posmenopáusicas y los más jóvenes con factores de riesgo se beneficiarían de tomar aspirina, pero no está admitido en nuestras guías clínicas.

## Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal, aunque no sea severa, presentan un riesgo vascular incrementado<sup>(4)</sup>. Pese a ello, la eficacia de la terapia antiagregante puede ser controvertida, ya que los antiplaquetarios disminuyen las complicaciones isquémicas<sup>(1)</sup>, pero la enfermedad renal incrementa las hemorragias<sup>(4)</sup> y merma su seguridad. Como siempre, las situaciones intermedias son las más complejas de evaluar: los fracasos renales no severos son comunes, especialmente en ancianos con más de un factor de riesgo, pero no existen recomendaciones al respecto. Tampoco se ha determinado una cifra umbral de creatinina o de aclaramiento de creatinina para sentar la indicación. La realidad es que las guías actuales no aluden a la insuficiencia renal entre las recomendaciones de tratamiento antiagregante.

## PAPEL DE LOS ANTIAGREGANTES EN OTRAS PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES Y SITUACIONES CONCRETAS

### Enfermedad valvular

La valvulopatía más proclive a presentar fenómenos trombóticos es la mitral; el anti-trombótico de elección suele ser la warfarina, pero hay circunstancias que aconsejan antiplaquetarios. El prolapso mitral precisa antitrombóticos por el riesgo de accidente cerebrovascular agudo (ACVA) en jóvenes. Se recomienda aspirina (250-325 mg/d)<sup>(37)</sup> a pacientes de menos de 65 años si: a) presentan FA y un AIT en ausencia de insuficiencia mitral, HTA e insuficiencia cardíaca (clase I); b) tuvieron un ACVA previo y contraindicación para anticoagulación (clase IIa), o c) presentan ritmo sinusal y signos ecocardiográficos de severidad (clase IIb).

Las prótesis biológicas, en ausencia de factores de riesgo y a partir del tercer mes del implante, no precisan anticoagulación pero sí aspirina a dosis 80-325 mg/d. En presencia de prótesis mecánicas, el antitrombótico de elección es la warfarina, pero está indicado añadir 100 mg/d de aspirina si existe enfermedad coronaria o vascular periférica y tras un embolismo. Se han identificado factores de mayor riesgo embólico asociado a prótesis valvulares (localización mitral, < 3 meses desde el implante, FA, antecedente embólico, fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] < 30%, aurícula izquierda > 55 mm o trombofilia), pero su presencia, *per se* no justifica asociar antiplaquetarios.

## Insuficiencia cardíaca no valvular

La insuficiencia cardíaca no isquémica también puede precisar terapia antitrombótica. Muchos pacientes son subsidiarios de recibir warfarina, pero se acepta que los pacientes con miocardiopatía dilatada y FEVI < 30% se beneficien de recibir 100 mg/d de aspirina, cuando no presentan FA ni otros factores de riesgo cardiovascular y tanto si es de origen isquémico (clase I) o no (clase IIa)<sup>(37)</sup>. El tratamiento debe ser indefinido.

## Fibrilación auricular

En el mecanismo fisiopatológico de la FA se incluye, aunque no es prioritario, un cierto aumento de actividad plaquetaria. Así, cabría considerar un tratamiento antiagregante en estos pacientes. Sin embargo, la mayoría de los eventos isquémicos se asocian a tratamiento anticoagulante subóptimo, por lo que, en términos generales, no sería asumible protocolizar un tratamiento sólo con aspirina. Bien es cierto que la terapia antiagregante supone menos sangrados graves, pero esta reducción no alcanza al beneficio de la anticoagulación expresado por la cifra y severidad de los embolismos resultantes.

Caben excepciones<sup>(37)</sup>: en FA aisladas sin factores de riesgo y en FA no reumática en menores de 65 años es suficiente la antiagregación. En individuos entre 65-75 años sin factores de riesgo se podría plantear antiagregar o anticoagular. En mayores de 75 años, la aspirina sólo se admite por contraindicación para warfarina y se empleará a dosis de 250-325 mg/d.

En FA aislada, el INR es el determinante para prevenir complicaciones<sup>(38,39)</sup>, no estando justificados los antiplaquetarios. Se asociará aspirina (100 mg/día) a los pacientes con elevado riesgo embólico y a quienes tengan indicación para ella (diabéticos o con cardiopatía isquémica); el incremento del riesgo de sangrados menores se considera asumible. El único lugar para la aspirina en la FA reumática será añadido a warfarina tras un embolismo<sup>(37)</sup>.

## Taquicardia paroxística supraventricular

La taquicardia paroxística supraventricular no precisa tratamiento antitrombótico<sup>(37)</sup>. Sin embargo, puede ser útil administrar 100 mg/d de aspirina durante los primeros meses tras los procedimientos de ablación, porque puede producirse una respuesta proarrítmica.

## Ancianos

La enfermedad aterosclerótica tiende a ser más severa aunque inaparente clínicamente en los pacientes mayores. Sin embargo, la prevención primaria con aspirina no está aceptada ni siquiera en presencia de factores de riesgo<sup>(4,15)</sup>.

Paradójicamente, en prevención secundaria muchos tampoco la reciben. En situaciones estables, la comorbilidad frecuente obliga a polimediar, siendo difícil el manejo farmacológico tanto por cambios en la biodisponibilidad, eliminación y sensibilidad como por interacciones medicamentosas; ello no exime de prescribir aspirina indefinidamente.



**Tabla 9. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para la suspensión del tratamiento antiplaquetario<sup>(6)</sup>**

| Recomendación  | Evidencia |
|--|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se desaconseja la interrupción temporal del tratamiento antiplaquetario doble (aspirina y clopidogrel) en los primeros 12 meses tras un episodio inicial</li> </ul>   | I-C       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es obligatorio interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario en caso de hemorragia mayor o hemorragia que ponga en peligro la vida del paciente o porque se vaya a realizar una intervención quirúrgica en la que incluso una hemorragia menor podría tener consecuencias graves (cirugía cerebral o espinal)</li> </ul>   | Ila-C     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• La interrupción prolongada de aspirina, clopidogrel o ambos está desaconsejada a menos que haya indicación clínica. Se debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia de episodios isquémicos que dependen (entre otros factores) del riesgo inicial, del implante y del tipo de <i>stent</i> implantado y el lapso entre la interrupción propuesta y el episodio y/o revascularización</li> </ul> | I-C       |

Se sabe que el SCA tiene aquí peor pronóstico, y que jóvenes y ancianos se benefician de las mismas estrategias diagnósticas y terapéuticas; pese a ello, los pacientes mayores reciben un tratamiento menos completo. El tratamiento invasivo tiene más efectos adversos pero resulta beneficioso a largo plazo, y no debe excluirse<sup>(6)</sup>. Los i-GP IIb/IIIa deben restringirse en octogenarios.

### Mujeres y menopausia

En prevención primaria la aspirina no reduce de forma global la incidencia de eventos cardiológicos en mujeres, pero sí de ACVA, con un aumento no significativo de los sangrados<sup>(40)</sup>. A partir de los 65 años, la aspirina resulta beneficiosa sin que la menopausia, el tratamiento hormonal concomitante ni el riesgo individual condicionen este efecto. Por ello, no se contempla esta recomendación<sup>(31)</sup>.

A partir de los 75 años, se iguala la incidencia de cardiopatía isquémica en ambos sexos<sup>(5)</sup> y las estrategias terapéuticas son similares, salvo que se recomienda limitar los i-GP IIb/IIIa a los casos de riesgo elevado<sup>(6)</sup> por haberse constatado más eventos adversos en otros subgrupos.

### Embarazo y lactancia

Los antiagregantes, como norma, no son recomendables durante la gestación, ya que ninguno ha demostrado su inocuidad en humanos. Durante los primeros 5 meses de gestación sólo debe prescribirse aspirina si es absolutamente necesario y siempre a la menor dosis posible. Posteriormente, el riesgo de toxicidad fetal cardiopulmonar y renal, y de hemorragia desaconsejan su uso. El clopidogrel sólo debe emplearse en gestantes cuando exista una indicación clara. La falta de información hace inapropiados la ticlopidina y el dipiridamol durante todo el embarazo. En todos ellos está contraindicada la lactancia.

**Tabla 10. Consejos para evitar la suspensión precoz del tratamiento antiagregante combinado en pacientes con revascularización percutánea e implante de *stent* y, consecuentemente, para evitar los eventos isquémicos asociados. Adaptado de Grines *et al.*<sup>(42)</sup>**

1. Previo al implante del *stent* hay que analizar la posibilidad de que el paciente suspenda antes de 1 año la doble antiagregación; en tal caso se optará por *stent* convencionales
2. En pacientes subsidiarios de precisar nuevos procedimientos de revascularización percutáneo y/o quirúrgica en los siguientes 12 meses se preferirán *stent* convencionales o angioplastia con balón
3. Es preciso educar al paciente para el correcto tratamiento e informarle de las posibles complicaciones derivadas de su incumplimiento
4. Antes de suspender el tratamiento, el paciente debe tener la posibilidad de consultar con su cardiólogo, incluso si la indicación de suspensión la realiza otro facultativo
5. El facultativo responsable del procedimiento que motiva la suspensión de los antiplaquetarios sopesará los riesgos hemorrágicos y trombóticos derivados
6. Los procedimientos electivos de alto riesgo hemorrágico deberán diferirse al menos 1 mes en caso de *stent* convencionales y 1 años en *stent* farmacoactivos
7. En pacientes con *stent* con fármacos en los que sea imprescindible suspender la tienopiridina deberá mantenerse aspirina si es posible y se reiniciará la tienopiridina lo antes posible, para evitar la trombosis tardía del *stent*

## Asociación de otros AINE

La aspirina es un inhibidor de la COX-1. Otros antiinflamatorios bloquean la COX-2 y pueden favorecer la aparición de accidentes isquémicos, especialmente en pacientes con coronariopatía subyacente. Por ello, siempre que esté indicado administrar inhibidores reversibles y no selectivos de la COX, será preciso asociar dosis bajas de aspirina que garantice una inhibición plaquetaria efectiva<sup>(5)</sup>. El antiinflamatorio de elección es el diclofenaco, en tanto que el ibuprofeno y el naproxeno están contraindicados en pacientes con angina estable<sup>(5)</sup>.

## RETIRADA DE LA TERAPIA ANTIAGREGANTE

En ocasiones se plantea suspender los antiagregantes de forma definitiva o transitoria. Algunos trabajos han demostrado que la retirada de antiplaquetarios favorece los eventos isquémicos<sup>(5,41)</sup> y exige prever las consecuencias.

La **Tabla 9** resume las recomendaciones europeas para la supresión de antiagregantes<sup>(6)</sup>.

Antes hemos abordado extensamente la temporalidad en enfermedad coronaria, y los riesgos de la interrupción precoz<sup>(6,7,42)</sup> (**Tabla 10**). Pero no hemos contemplado la retirada transitoria, situación común a la que pocos trabajos dan respuesta. Para reducir las complicaciones hemorrágicas en pacientes que se han de someter de forma programada a procedimientos intervencionistas (principalmente endoscópicos) y quirúrgicos, se debe retirar la antiagregación al menos una semana antes de la intervención. En tal situación, sin embargo, no hay alternativa terapéutica eficaz; en la práctica se han empleado heparinas de bajo peso molecular sin que exista evidencia de su eficacia<sup>(6)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J.* 1994; 308: 81-106.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24: 28-66.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyami LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2008; 117: 296-329.
4. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonier E, et al. Grupo de trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57: 963-80.
5. Fox K, Alonso MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la angina estable. Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 919-70.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 1070.e1-e80.
7. Silber S, Albertsson P, Fernández-Avilés F, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous intervention. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 804-47.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348: 1329- 39.
9. Caro JJ, Migliaccio-Walke K. Generalizing the results of clinical trial to actual practice: The example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. *Am J Med.* 1999; 107: 568-72.
10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med.* 2001; 345: 494-502.
11. Steinhubl MD, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al; for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411-20.
12. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trial. *Lancet.* 2002; 359: 189-98.
13. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation.* 2001; 103: 201-6.
14. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cath Cardiovasc Interv.* 2006; 68: 56-61.

15. Collaborative group of the Primary Prevention Project (PPP). Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet*. 2001; 357: 89-95.
16. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 161-72.
17. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón JL, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-23.
18. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005; 26: 18-26.
19. COMMIT Collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1607-21.
20. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med*. 2006; 354: 1706-17.
21. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 550-7.
22. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty: the EPIC Trial. *N Eng J Med*. 1994; 330: 956-61.
23. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab with low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med*. 1997; 336: 1689-96.
24. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2584-91.
25. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007; 166: 745-54.
26. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007; 297: 159-68.
27. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004; 364: 1519-21.
28. Carrozza J. Duration of clopidogrel therapy with drug-eluting stents. *J Interven Cardiol*. 2006; 19: S40-S46.
29. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 161-72.
30. Sanmuganathan PS, Gharamani P, Jackson OR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for the primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart*. 2001; 85: 265-71.
31. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 157-60.

32. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008; 117: 1610-9.
33. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115: 114-26.
34. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. *J Hipertens*. 2007; 25: 1105-87.
35. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002; 20: 2301-7.
36. De Baker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1601-10.
37. Heras M, Fernández-Ortiz A, Gómez-Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez-Gómez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 801-20.
38. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation II study. *Lancet*. 1994; 343: 687-91.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996; 348: 633-8.
40. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med*. 2005; 352: 1293-303.
41. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gerslick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of safety of clopidogrel with or without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation*. 2000; 102: 624-9.
42. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation*. 2007; 115: 813-8.

# Capítulo 2

---

## Tratamiento diurético en pacientes con insuficiencia cardíaca

S. Ruiz Bustillo

Servicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona

### INTRODUCCIÓN

Los diuréticos son el grupo de fármacos más usados y más efectivos para el tratamiento de los síntomas congestivos en la insuficiencia cardíaca (IC). Su uso adecuado ha transformado la calidad de vida de estos pacientes, aunque sus efectos sobre la supervivencia no están establecidos. Son utilizados para el tratamiento de la IC en los episodios agudos o de descompensación, pero también pueden ser necesarios para el tratamiento a largo plazo de la IC crónica<sup>(1)</sup>.

Los diuréticos se introducen en el tratamiento de la IC en 1920. En esta fecha se comprobó el efecto del mercurio al utilizarlo como tratamiento de la sífilis. Observaciones similares de las ureas llevaron al desarrollo de los diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica. Tras algunas modificaciones de estas moléculas, se llegó al descubrimiento de los diuréticos tiazídicos, los cuales se introdujeron en la práctica clínica en 1957. Más adelante, aparecieron los diuréticos de asa, grupo más utilizado en la actualidad.

Existen escasas excepciones en las que el uso de diuréticos en la IC descompensada pueda ser no recomendable o precisar especial precaución, como es el caso de la pericarditis constrictiva, la estenosis aórtica crítica, la obstrucción dinámica del tracto de salida ventricular izquierdo, la disfunción del ventrículo derecho o la hipertensión pulmonar severa. En estas situaciones, entre otras, son necesarias unas presiones de llenado ventricular elevadas para mantener un gasto cardíaco adecuado, por lo que el seguimiento de su efecto debe realizarse mediante una monitorización hemodinámica continua<sup>(2)</sup>.

## ELECCIÓN DEL DIURÉTICO

La elección del diurético debe estar condicionada por diferentes aspectos que debemos valorar en cada situación clínica y en cada paciente. Tanto la eficacia como los efectos secundarios de los diuréticos están en relación directa con el lugar y el mecanismo de su actuación a nivel renal, ya que es diferente en cada grupo diurético, pero otros aspectos que debemos tener en cuenta son las características farmacocinéticas que condicionan su concentración plasmática y la función renal del paciente.

Precisamente en la situación clínica de fallo cardíaco, se altera especialmente la farmacocinética de estos fármacos, debido a variaciones en su absorción intestinal, y a cambios en el volumen y en la distribución plasmática, lo que determina una menor concentración del fármaco en su lugar de acción. Por otro lado, la severidad de la IC compromete la función renal, lo que también limita el efecto de los diuréticos.

Los **diuréticos de asa** son los agentes más usados en estos pacientes por su eficacia y potencia. Este tipo de diurético se secreta en el túbulo proximal y actúa en el lumen del asa de Henle. La dosis efectiva de furosemida en un paciente afecto de IC varía notablemente en función de la situación clínica, incluso en un mismo paciente a lo largo de la evolución. Un individuo estable requiere una dosis menor para un mismo efecto diurético, pero esta misma cantidad puede resultar inadecuadamente baja en ese mismo paciente en situación de fallo cardíaco. La furosemida, por el edema intestinal presente en situaciones de descompensación de la IC, puede presentar un tiempo de absorción intestinal aumentado, lo que resulta en unos niveles plasmáticos efectivos en plasma más bajos que, junto a una filtración glomerular disminuida, condiciona una menor concentración en el túbulo renal, su lugar de actuación. Por todo lo anteriormente mencionado, una dosis más alta de furosemida, puede ser necesaria para conseguir un efecto terapéutico similar. Este pico sérico más bajo de estos diuréticos, cuando son administrados por vía oral en dosis más elevadas en pacientes con fallo cardíaco, justifica que la ototoxicidad observada no sea mayor que la presente a dosis más bajas en pacientes sanos<sup>(3,4)</sup>.

La torasemida y la bumetanida, fármacos cuya actuación también se localiza en el asa de Henle, se diferencian de la furosemida, cuando la administración es oral, en que tienen una absorción más mantenida junto a una vida media más larga, por lo que producen menor urgencia miccional. Además, la furosemida se metaboliza y elimina vía renal, por lo que una disfunción renal provoca un aumento de la vida media del fármaco. Por el contrario la torasemida y la bumetanida se metabolizan hepáticamente, por lo que se ven influidos en caso de patología hepática.

Debido al uso durante décadas de forma relativamente empírica de los diuréticos, hay una carencia importante de estudios aleatorizados que definen la estrategia más adecuada en cuanto a la dosis a utilizar y la prolongación del tratamiento en el tiempo<sup>(5)</sup>.

Algunos estudios han asociado el uso de diuréticos a dosis altas con efectos adversos a corto plazo.

En un estudio realizado por Cotter *et al.* se aleatorizaron 20 pacientes con IC refractaria en tres grupos. Uno de ellos recibía dosis bajas de furosemida oral (80 mg) unido a dosis bajas de dopamina endovenosa. El segundo grupo era tratado con una dosis media de furosemida endovenosa (5 mg/kg/día) y dosis bajas de dopamina endovenosa. Por último, un tercer grupo con furosemida endovenosa a dosis altas como tra-

tamiento único (10 mg/kg/día). Tras 72 horas se observó una disminución de los síntomas comparable en los tres grupos pero el segundo y tercer grupo presentaba una mayor disminución de la presión arterial, un mayor deterioro de la función renal y mayor índice de hipopotasemia.

Un análisis de los datos recogidos por el estudio *ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness)* mostró que la dosis de furosemida es un predictor de mortalidad tras ajustar otras covariables. Mediante un análisis retrospectivo del *SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)*, se demostró que el uso de diuréticos no ahorradores de potasio está asociado con un aumento del riesgo de muerte por causa arritmogénica en pacientes con disfunción sistólica (fracción de eyección menor del 35%), los investigadores postulan la hipopotasemia como etiología<sup>(6)</sup>.

En los registros *ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry)* y *EuroHeart Survey on Heart Failure II* se recoge un uso parecido de los diferentes diuréticos de asa en pacientes ingresados con una descompensación del fallo cardíaco (84% furosemida, 7% bumetanida y 2% torasemida). Usados parenteralmente, podemos comparar una dosis de 40 mg de furosemida con 20 mg de torasemida y 1 mg de bumetanida<sup>(7)</sup>.

Los **diuréticos tiazídicos**, como diurético único, son poco utilizados en el tratamiento de la IC establecida, la razón más importante es que no son tan potentes como los diuréticos de asa y su efectividad es mucho menor en los casos en los que se precisa una diuresis abundante. Por otro lado, este grupo de diuréticos es ineficaz si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 mL/min. Además, las alteraciones electro-líticas que producen son incluso mayores que otros diuréticos, por una secreción de potasio y sodio más mantenida.

Su papel en esta patología se basa en las etapas iniciales de la enfermedad y en la combinación con los diuréticos de asa, al potenciar su efecto en las etapas avanzadas.

Los antagonistas de la aldosterona, la **espironolactona** y la eplerenona no son diuréticos potentes, pero forman parte importante del tratamiento de la insuficiencia cardíaca y no precisamente por su efecto diurético, sino por su acción neurohormonal. Sus efectos cardíacos directos que justifican la demostrada disminución de la mortalidad secundaria a la espironolactona demostrada en el estudio *RALES* en presencia de disfunción sistólica e IC sintomática, o el estudio *EPHESUS* de la eplerenona utilizado en el postinfarto con disfunción sistólica precoz. No debemos olvidar que estos fármacos retienen potasio, lo que ayuda a mantener los niveles de este electrolito en pacientes también tratados con otro tipo de diuréticos, pero puede tener su inconveniente en presencia de insuficiencia renal o al asociarlos con fármacos que también lo eleven, como los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA).

La utilización de una **combinación de diuréticos** es en ocasiones necesaria para conseguir una diuresis adecuada en pacientes con IC, evitando estados congestivos, generalmente en etapas avanzadas. El estímulo fisiológico para retener líquidos puede ser mayor que el efecto diurético de cualquier fármaco en solitario, incluso a dosis elevadas, por lo que debemos recurrir al efecto sinérgico, secundario a la asociación. La unión más frecuentemente utilizada es la de un diurético de asa junto a un diurético tiazídico. Es fundamental, si se inicia esta estrategia terapéutica, realizar un control cuidadoso de los electrolitos, ya que se puede conducir a una hipopotasemia e hiponatremia o a una elevación de la urea y creatinina por insuficiencia renal prerrenal, especialmente si se le ha indicado al



**Tabla 1. Clasificación de los diuréticos dependiendo del lugar de actuación**

|   |  |
|---|--|
| <b>1. Túbulo proximal</b>                     | Inhibidores de la anhidrasa carbónica<br>Agentes osmóticos<br>Metolazona<br>Diuréticos mercuriales |
| <b>2. Asa de Henle</b>                        | Furosemida<br>Bumetanida<br>Torasemida<br>Ácido etacrínico<br>Diuréticos mercuriales               |
| <b>3. Segmento proximal del túbulo distal</b> | Bendrofluzida, clorotiazida<br>Hidroclorotiazida<br>Indapamida<br>Metolazona                       |
| <b>4. Segmento distal del túbulo distal</b>   | Amiloride<br>Triamtereno<br>Espironolactona  |

paciente que reduzca la ingesta de líquidos diaria. Los desajustes del potasio pueden solucionarse con la asociación de un diurético ahorrador de potasio como la espironolactona, que además de potenciar el efecto diurético facilita el manejo de los niveles de electrolitos y provoca una inhibición de la acción de la aldosterona implicada en la fisiopatología de la IC avanzada, en la que es frecuente un estado de hiperaldosteronismo.

Una vez elegido el diurético, es también importante decidir la **forma de administración** en pacientes ingresados con signos de IC. Algunos estudios no han demostrado diferencias significativas entre la administración endovenosa continua o en bolus de los diuréticos de asa. Es recomendable, de todas formas, intentar una perfusión continua si no se aprecia el efecto deseado tras la administración del diurético en dosis única (**Tablas 1 y 2**).

## ALTERACIONES DE LOS IONES

La consecuencia más importante del uso de diuréticos es su efecto en la regulación de los electrolitos, que puede tener efectos potencialmente peligrosos.

La excreción aumentada de **potasio** está producida por la mayoría de los diuréticos (exceptuando los ahorradores de potasio) y la severidad de la hipopotasemia está en relación directa con la duración del tratamiento diurético. Una mayor proporción de casos de hipopotasemia está presente en pacientes con IC frente a pacientes con hipertensión también tratados con diuréticos a las mismas dosis, por lo que deducimos que no son los responsables en solitario de este efecto adverso. La alcalosis metabólica producida por una diuresis excesiva, la activación neurohumoral, la estimulación del sistema nervioso simpático y la elevación de los niveles de aldosterona observados en los pacientes con IC potencian la disminución de los niveles séricos de potasio. Por lo tanto, podemos concluir que es un efecto debido no sólo a la utilización de diuréticos.

**Tabla 2. Características de los diferentes diuréticos**

| Clase  | Dosis oral habitual (mg/día)            | Tiempo de acción (horas) | Eficacia natriurética máxima                            | Efectos secundarios   | Complicaciones  |
|--|---|--------------------------|---|---|---|
| Inhibidor de la anhidrasa carbónica:<br>Acetazolamida                              | 250-500                                 | 24                       | Débil   | Pérdida de bicarbonato<br>Pérdida de K                          | Acidosis metabólica<br>Hipocaliemia<br>Litiasis fosfocálcica                        |
| Diuréticos de asa:<br>Furosemida<br>Torasemida<br>Bumetamida                       | 20-80 x 1,2 o 3<br>10-20<br>0,5 x 2 o 3 | 4-5<br>6-8<br>4-5        | Fuerte (hasta 20%<br>Na filtrado)                       | Pérdida de K y Cl<br>Pérdida Ca y Mg                            | Alcalosis metabólica<br>Hipocaliemia<br>Hipercalciauria                             |
| Diuréticos tiazídicos:<br>Hidroclorotiazida<br>Clortalidona<br>Indapamida          | 25-100<br>12,5-25<br>1,5-2,5            | 24<br>24<br>24           | Moderado (hasta 5%<br>del Na filtrado)                  | ↑ pérdida de KCl<br>↓ pérdida de Ca<br>↓ poder de dilución, sed | Alcalosis metabólica<br>Hipocaliemia<br>Hipercalcemia<br>Hiponatremia de deplección |
| Ahorradores de K no<br>antagonistas de la aldosterona:<br>Amiloride<br>Triamtereno | 5-20                                    | 24                       | Débil (2-4% del Na,<br>pero aumenta si<br>hipervolemia) | ↓ pérdida de K<br>↓ pérdida de H                                | Hipercaliemia<br>Acidosis hipercloremica  |
| Antagonistas de la aldosterona:<br>Espironlactona<br>Eplerenona                    | 25-100                                  | 48                       | Débil (2-4% del Na,<br>pero aumenta si<br>hipervolemia) | ↓ pérdida de K<br>↓ pérdida de H                                | Hipercaliemia<br>Acidosis hipercloremica  |

cos, sino que se ve potenciado por una fisiología alterada en estos pacientes. Uno de los síntomas clínicos más característicos secundario a la hipopotasemia son los calambres musculares, pero lo que más preocupa de este trastorno electrolítico es su efecto arritmogénico ventricular. Se sospecha que son potencialmente más peligrosos los cambios bruscos en el nivel de potasio asociados a una diuresis rápida, que la hipopotasemia secundaria al uso crónico de diuréticos.

La hiperpotasemia se relaciona con menor frecuencia con el uso de diuréticos, pero no debemos olvidar que es una situación que se puede presentar fundamentalmente en pacientes con fallo cardíaco y depleción de volumen. Otro aspecto determinante de esta situación es la disminución de la función renal y el tratamiento concomitante, generalmente con IECA y en muchas ocasiones con un diurético ahorrador de potasio. La indicación de diuréticos de asa se asocia de forma automática con un suplemento de potasio oral o intravenoso al iniciar el tratamiento, que debe ir seguido de controles posteriores para ajustar las dosis necesarias. Un nivel bajo en los niveles de **sodio** es muy común en pacientes bajo tratamiento diurético pero, incluso sin usar estos fármacos, es posible observar en pacientes con IC hiponatremia, llamada dilucional, secundaria a un exceso total de líquido acumulado, con volemia aumentada. Las acciones directas a nivel renal de los diuréticos inducen la excreción de sodio y esto se potencia por la concentración inadecuadamente alta de vasopresina, secundaria al uso de diurético. Sólo en el caso de pacientes con IC podemos apreciar una reversión de la hiponatremia al iniciar tratamiento con IECA. Los niveles bajos de sodio, en la IC crónica estable, no suelen provocar síntomas clínicos, ya que se produce de forma gradual y prácticamente no hay complicaciones a nivel del sistema nervioso central. No existe una evidencia clara que exija un tratamiento de los niveles crónicamente bajos. Eso sí, reflejan la estimulación del sistema renina-angiotensina, por lo que tienen un valor pronóstico negativo.

En la IC aguda o descompensada, en la que hemos intensificado el tratamiento diurético, la hiponatremia puede ser también un reflejo de una diuresis excesiva. Para apoyar esta interpretación, debemos hacer una valoración de otros signos clínicos que lo confirmen, como la hipotensión y el empeoramiento de la función renal.

La hiponatremia aguda sí puede tener efectos potencialmente peligrosos, fundamentalmente a nivel cerebral por el edema que produce, caracterizándose por letargia y vómitos, consideramos valores críticos por debajo de 125 mEq/L. Se aconseja su tratamiento ajustando la dosis de diurético y reduciendo la ingesta de líquidos, siendo necesario vigilar la cantidad de diuresis y el incremento de peso. Si, a pesar de estas medidas, se mantiene una hiponatremia severa, estamos obligados a mejorar la perfusión renal con el uso de inotrópicos.

El tolvaptán, antagonista del receptor V2 de la vasopresina, puede desempeñar un papel en los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente en situaciones de hiponatremia, ya que provoca la excreción de agua sin electrolitos (acuaresis) con valores superiores de natremia al alta y los 30 días en pacientes hospitalizados<sup>(8)</sup>. En los ensayos clínicos *EVEREST*, los pacientes fueron tratados con una terapia óptima estándar, que incluyó diuréticos, digoxina, inhibidores ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II, bloqueadores de aldosterona, betabloqueadores, nitratos y/o hidralazina, y fueron seleccionados aleatoriamente para la terapia adjunta con tolvaptán o placebo. Tolvaptán ha mostrado beneficios sintomáticos a corto plazo y un buen perfil de seguridad, similar a placebo, a largo plazo<sup>(9)</sup>.

## RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS

La mayoría de los pacientes con IC pueden mantenerse en el nivel adecuado de volemia con una dosis de diurético de asa dos veces al día. La falta de respuesta a las dosis habituales utilizadas se denomina resistencia a los diuréticos.

Incluso en individuos sanos bajo tratamiento diurético, se observa con el paso del tiempo una disminución de la natriuresis. Este efecto se debe, en gran parte, a la hipertrofia compensadora del epitelio del túbulo distal, lo que aumenta la capacidad de absorción de electrolitos.

La llamada resistencia a los diuréticos se detecta más frecuentemente en pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad y en presencia de disfunción renal. Se asocia con un aumento de la mortalidad.

En pacientes que en un principio presentaban una respuesta natriurética y diurética aceptable, la aparición de esta resistencia a los diuréticos puede ser de etiología multifactorial. Hemos de descartar como posibles causas: una disminución aguda de la función renal o cardíaca, un incumplimiento por parte del paciente del régimen terapéutico farmacológico o de los autocuidados.

La utilización de una dosis de diurético inferior al umbral al que comienzan sus efectos (por ejemplo, por una menor absorción intestinal o disfunción renal) o la utilización de dosis únicas diarias (con aumento de la absorción el resto de las horas sin fármaco) pueden ser la causa. Un incremento de la dosis o el paso a la vía intravenosa o dividir la dosis puede resolverlo en este caso.

Uno de los motivos más frecuentes de la aparición de esta falta de respuesta es el tratamiento concomitante con otros medicamentos.

Entre los fármacos que pueden inducir a una resistencia a los diuréticos, se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El mecanismo a través del cual los AINE interactúan con los diuréticos es disminuyendo la síntesis de prostaglandinas y reduciendo su acción vasodilatadora, fundamentalmente a nivel de la arteriola aferente renal. Todos los AINE, incluyendo la aspirina, reducen el efecto diurético. Algunas preparaciones efervescentes presentan un elevado contenido en sodio.

El uso de dosis en aumento de vasodilatadores en asociación con diuréticos es otra causa común de la aparición de resistencia a su efecto. En ocasiones, es difícil diferenciarlo del estado de hipovolemia intravascular, por una vasodilatación, fundamentalmente venosa, excesiva y un bajo gasto cardíaco secundario. Un mayor aumento de la concentración de urea en relación con el incremento de creatinina en la analítica nos puede ayudar a realizar este diagnóstico y podríamos confirmarlo mediante una monitorización invasiva de las presiones de llenado. Los vasodilatadores usados para reducir la precarga producen dilatación de lechos vasculares centrales y periféricos, traducándose en una disminución de la perfusión renal y, por tanto, de la efectividad del diurético<sup>(10)</sup>. En una evaluación reciente de 54 pacientes con IC severa, se observó que una presión arterial sistólica y diastólica más baja aumentaba el riesgo de desarrollar resistencia a los diuréticos. En estos casos, debemos suprimir o ajustar la dosis de la medicación vasodilatadora, siendo los IECA o ARA-II la última opción en reducir o eliminar, considerando sus efectos en la fisiopatología de la IC.

La estenosis de la arteria renal es una causa subestimada de disminución del flujo renal en este tipo de pacientes. Está descrito hasta en el 33% de los pacientes con IC

**Tabla 3. Algunas causas aparentemente responsables de la aparición de la resistencia a los diuréticos**

**Uso incorrecto del diurético**

- Combinación de dos tiazídicos o dos diuréticos de asa en lugar de una de cada tipo
- Uso de diurético tiazídico cuando la filtración glomerular es menor a 30 mL/min
- Dosis excesiva de diurético (hiperaldosteronismo secundario)
- Mal cumplimiento terapéutico

**Desequilibrio electrolítico o de volumen**

- Hiponatremia, hipocaliemia, hipovolemia
- Hipomagnesemia

**Perfusión renal insuficiente**

- Bajo gasto cardíaco
- Hipotensión mantenida (uso de IECA)

**Exceso de catecolaminas circulantes**

**Interacción farmacológica**

- AINE inhiben la diuresis
- Probenecid y litio inhiben la excreción de tiazidas y diuréticos de asa

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.

pueden presentar una enfermedad renovascular significativa. La revascularización de la arteria renal podría suponer un beneficio para estos pacientes. El todavía en marcha estudio *ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions)* evaluará este problema con, además, un subestudio del efecto de la revascularización en pacientes con IC.

Si el gasto cardíaco y la presión arterial son adecuados para mantener la autorregulación del filtrado glomerular, la forma de manejar la resistencia al diurético es aumentar la frecuencia de las dosis del diurético de asa, cambiar el diurético de asa o pasar a una infusión continua<sup>(11)</sup>.

Algunos estudios sugieren que, llegados a esta situación, una perfusión continua de diurético de asa puede ser más efectiva y, en caso necesario, unido a drogas vasoactivas.

Si esta estrategia es insuficiente, es aconsejable intentar la administración concomitante de diuréticos con acción en zonas más distales del túbulo, como son los diuréticos tiazídicos. Bajo esta combinación, debemos mantener una monitorización muy cuidadosa de la función renal y de los electrolitos. En estos casos se aconseja asociar también un diurético ahorrador de potasio.

Si la resistencia al diurético persiste, debemos considerar la opción de realizar hemofiltración (**Tabla 3**).

## OTROS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS DIURÉTICOS

La **urgencia miccional** de los diuréticos de asa como la furosemida es muy frecuente y debemos tenerlo en cuenta particularmente en pacientes con afectación prostática o vesical. La sustitución por torasemida, de mayor vida media, suele aliviar a los pacientes.

El **efecto antiandrógeno** de la espironolactona es responsable de ginecomastia e impotencia en hombres y de metrorragias en mujeres. Si esta complicación aparece

**Tabla 4. Interacciones farmacológicas**

| <b>Diuréticos de asa</b>     |   |
|------------------------------|---|
| Aminoglicosidas              | Ototoxicidad                            |
| AINE                         | ↓ respuesta renal al diurético          |
| Corticoides                  | ↑ hipocaliemia                          |
| Captopril                    | ↓ excreción renal, ↓ efecto diurético   |
| <b>Diuréticos tiazídicos</b> |   |
| Corticoides                  | Antagonizan la acción tiazídica         |
| AINE                         | ↓ respuesta renal al diurético          |
| Antiarrítmicos IIa y III     | Arritmias ventriculares si hipocaliemia |
| Aminoglicosidas              | Ototoxicidad                            |
| Probenecid                   | Bloquea efecto tiazídico                |
| Litio                        | ↑ litemia                               |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

debemos suspender el fármaco o sustituirlo por eplerenona, la cual presenta un menor efecto antiandrógeno.

El posible **efecto ototóxico** de los diuréticos de asa suele ser agudo y reversible, y puede contraindicar su uso simultáneo con antibióticos ototóxicos, como los aminoglicósidos. Los diuréticos tiazídicos **umentan la litemia**, por lo que se debe monitorizar niveles plasmáticos y ajustar la dosis de litio en caso de iniciar tratamiento combinado. Se ha sugerido que la **intolerancia a la glucosa** inducida por el diurético está relacionada con la hipocaliemia, pero esto se basa en evidencias indirectas, ya que no hay grandes estudios sobre el efecto de los diuréticos de asa y la insensibilidad a la insulina (**Tabla 4**).

## UTILIZACIÓN DE DIURÉTICOS EN SITUACIONES ESPECIALES

### Diuréticos en la insuficiencia renal crónica

La combinación de disfunción cardíaca y renal conlleva a dificultar el manejo farmacológico. La insuficiencia renal (IR) es un factor de riesgo en sí para desarrollar enfermedad cardiovascular y, además, es un indicador de peor pronóstico en pacientes con fallo cardíaco<sup>(12)</sup>.

Tanto la insuficiencia renal como la cardíaca influyen en la curva dosis-respuesta de los diuréticos. La consecuencia es la necesidad de aumentar la dosis de diurético para conseguir una respuesta adecuada, teniendo como efecto la disminución de la respuesta máxima que podemos lograr. Para cada individuo hay una dosis máxima de diurético, a partir de la cual no logramos un aumento de la diuresis.

La pauta de dosificación del diurético tiene un equilibrio delicado. La dosis debe ser suficiente para lograr la extracción de volumen, que se traduce en una mejora de los síntomas pero sin estimular los efectos fisiológicos adversos. Una diuresis excesiva conlleva a una hipovolemia y contracción del líquido intravascular, con la consiguiente disminución del gasto cardíaco, hipotensión, disminución del filtrado glomerular,

**Tabla 5. Posología máxima de los diuréticos de asa en función del grado de insuficiencia renal**

| Situación clínica   | Furosemida   |  | Bumetamida                                      |   |
|---|--|--|---|---|
|   | Vía oral   | Vía endovenosa   | Vía oral  | Vía endovenosa                                  |
| Edema agudo de pulmón:<br>Dosis máx. unitaria sin IR<br>Dosis máx. unitaria con IR severa (<15 mL/min)  |  | 40-80 mg<br>200 mg   |   | 1 mg<br>10 mg                                   |
| Insuficiencia cardíaca congestiva:<br>Dosis usual inicial<br>Dosis máx. sin IR<br>Dosis máx. con IR moderada (40 mL/min)<br>Dosis máx. con IR severa (<15 mL/min) | 40 mg × 2-4<br>80 mg × 4<br>250 mg × 3<br>400 mg × 3 | 20 mg × 4<br>40 mg × 4<br>120 mg × 3<br>(continua 13 mg/h)<br>200 mg × 3<br>(continua 25 mg/h) | 0,5 mg × 4<br>1 mg × 4<br>5 mg × 3<br>10 mg × 3 | 0,5 mg × 4<br>1 mg × 4<br>5 mg × 3<br>10 mg × 3 |

IR: insuficiencia renal.

seguido de un deterioro de la función renal. La contracción del líquido intravascular estimula, además, los potenciales efectos secundarios de otros fármacos habituales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IECA y ARA-II), así como estimula la secreción de renina e inhibe la producción de los péptidos natriuréticos de contrarregulación (**Tabla 5**)<sup>(13)</sup>.

### Diuréticos y la disfunción eréctil

Algunos diuréticos se han asociado a la aparición de disfunción eréctil, pero su mecanismo de acción es aún desconocido. Especialmente los diuréticos tiazídicos se relacionan con empeoramiento de la función sexual, pero sólo en pequeños estudios y sin resultados convincentes. La espironolactona tiene efectos antiandrógenos que pueden provocar alteraciones de la función eréctil, ginecomastia y disminución de la libido. Estos efectos secundarios posiblemente no se detecten con el uso de un antagonista más selectivo de los receptores mineralocorticoides, como la eplerenona<sup>(14)</sup>.

### Diuréticos durante el embarazo

Los diuréticos, tanto de asa como tiazídicos, no se conocen como teratogénicos. En caso de un cuadro manifiesto de descompensación cardíaca durante el embarazo, pueden ser administrados en cualquiera de sus fases. No debemos olvidar los posibles efectos para el feto, como son la hipoperfusión placentaria y el aumento de la diuresis.

### Diuréticos en las valvulopatías

Los diuréticos están indicados como tratamiento sintomático en cualquier valvulopatía, tanto durante el periodo prequirúrgico como en pacientes no tributarios de cirugía. Debe-

mos ser especialmente prudentes con la dosis en los casos de estenosis aórtica y estenosis mitral severa. En estas dos patologías el gasto cardíaco está comprometido de forma fija, por lo que una disminución excesiva del volumen circulante puede reducirlo más.

## FÁRMACOS DIURÉTICOS EXPERIMENTALES

La vasopresina es la hormona antidiurética producida en la glándula pituitaria. Se han identificado dos tipos de receptores para esta hormona. Los receptores V1 se encuentran en la pared vascular y su activación produce vasoconstricción. Los receptores V2 se localizan en el riñón y promueven la reabsorción hídrica. En pacientes en situación de IC se han detectado niveles altos de vasopresina, lo que se cree tiene un papel protagonista en la aparición de hiponatremia.

El **antagonista de la vasopresina** más estudiado es el **tolvaptán** (V2 antagonista). Mediante un estudio aleatorizado doble ciego con 254 pacientes con IC y en tratamiento con furosemida oral a dosis estable, a los que se les administró placebo o tolvaptán (30, 45 o 60 mg) durante 25 días, se pudo observar en el grupo con tolvaptán una reducción del peso mayor el primer día, un aumento de la diuresis y una disminución de la osmolaridad de la orina. Por otro lado, y también muy importante, se asoció a una normalización de la hiponatremia en el 80% de los casos. El fármaco fue bien tolerado sin apreciarse cambios en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, el nivel de potasio o la función renal.

El estudio *EVEREST* es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, realizado con tolvaptán, que observa los efectos inmediatos y a largo plazo. Nos ha proporcionado información sobre sus beneficios sobre la eliminación superior de volumen, reflejada por una mayor reducción en el peso junto a un valor de la natremia superior en los pacientes tratados frente a placebo, siendo similares los resultados observados a los 60 días en muerte y eventos cardiovasculares mayores<sup>(15)</sup>.

Los **antagonistas de la adenosina** producen diuresis y natriuresis con mínimos efectos secundarios en la función cardíaca y renal al inhibir los receptores A1 localizados en el riñón. Estos receptores contribuyen a regular la vasoconstricción de la arteriola aferente, modulando el índice de filtrado glomerular. El llamado BG9719 es un antagonista selectivo de los receptores A1. En un pequeño estudio con 12 pacientes en los que se compara la furosemida con el BG9719 se observó en el grupo tratado con furosemida un 25% de disminución de la filtración glomerular, mientras que no se detectaron cambios en el grupo tratado con BG9719.

Otro estudio con un grupo reducido de pacientes (63) con IC y tratamiento convencional comparó el uso placebo o BG9719, observándose en el segundo grupo una mayor diuresis y una mejora de la filtración glomerular, por lo que se especula que, además, pueda tener un efecto renoprotector.

El **ularitide** es el péptido natriurético renal con un efecto diurético y natriurético más potente que el ANP (*atrial natriuretic peptide*). El estudio *SIRIUS I (Safety and Efficacy of an Intravenous Placebo-Controlled Randomised Infusion of Ularitide)* incluyó 24 pacientes ingresados debido a una descompensación de su insuficiencia cardíaca. Se comparó una infusión continua ularitide (7,5, 15 o 30 ng/kg/min) con placebo; el tratamiento convencional estaba permitido en ambos grupos. Se realizó una monitorización hemodinámica invasiva tras 6,24 y 30 horas, viéndose que el



grupo con la dosis máxima de ularitide presentaba un mejor estado hemodinámico, pero este efecto era de corta duración y sin significación estadística. En una segunda fase del estudio (*SIRIUS II*), 221 pacientes en clase funcional III-IV fueron aleatorizados en grupos que recibieron ularitide en las diferentes dosis arriba mencionadas o placebo. Las dosis más altas resultaron más efectivas, produciendo una mejora de las condiciones hemodinámicas de forma rápida y mantenida durante 24 horas, una disminución de los niveles de pro-BNP y, como efecto más claro, una mejora de la sintomatología. Se observó también una tendencia a disminuir la mortalidad en el primer mes en los grupos tratados con ularitide<sup>(16)</sup>.

El efecto adverso más frecuente del ularitide fue la disminución de la presión arterial. El estudio *URGENT (The Ularitide Global Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure)* está aún en marcha y enrolará más de 3.000 pacientes. Se trata de un multicéntrico, aleatorizado y sus resultados definirán el papel del ularitide en el tratamiento de la IC.

## CONSEJOS PRÁCTICOS

No hay duda de que el uso de medicación diurética es la herramienta de primera elección en el tratamiento de la IC con sintomatología por retención hidrosalina, por su efecto rápido y efectivo, pero tiene como consecuencia la dificultad para realizar estudios sobre sus posibles riesgos.

Los pacientes tienen menos síntomas, mejor capacidad para el ejercicio, y menos descompensaciones cuando se mantienen en su peso seco, que podría definirse como la ausencia de edema y plétora yugular con presiones venosas inferiores a 8 cm H<sub>2</sub>O.

¿Cómo podemos medir si se ha llegado al nivel deseado de diuresis? El indicador teórico más preciso sería la medición de la activación neurohumoral. Al iniciarse la diuresis se observa una disminución en los niveles de catecolaminas y aldosterona, aunque el nivel de estas neurohormonas vuelve a aumentar al acercarnos al peso seco.

El nivel más bajo de la activación neurohumoral nos indicaría el estado hemodinámico óptimo. En la práctica nos guiamos por los signos clínicos como la desaparición de los edemas, de los crepitantes, de la ascitis o la valoración de la presión venosa central y del reflujo hepatoyugular. Aunque no olvidemos que los ruidos pulmonares, como los crepitantes, son unos indicadores muy pobres de la retención hídrica.

En muchas ocasiones, los enfermos hospitalizados reciben refuerzo de la diuresis hasta que desaparece el edema pulmonar, valorado mediante la desaparición de los crepitantes y la tolerancia al decúbito, pero son dados de alta con una retención hidrosalina importante, lo que aumenta el riesgo de reingreso. También durante el ingreso es necesario comprobar la respuesta al diurético por vía oral. Debemos continuar el tratamiento diurético hasta que desaparezcan los edemas o hasta que aparezca el empeoramiento de la función renal.

Los diuréticos de asa activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, los cuales desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la IC. En varios estudios se relaciona el uso y la dosis elevada de los diuréticos de asa con un aumento de la mortalidad. En el paciente ambulatorio, una dosis inadecuadamente alta de diuréticos puede ser la causa de fallo en la titulación de beta-bloqueantes o IECA.

Estamos obligados a revalorar la necesidad del uso y de la dosis del diurético de forma muy frecuente y siempre combinar su uso con la educación del paciente en cuanto al consumo de sal y la restricción hídrica.

Una de las estrategias de autocuidado más relevantes es la denominada “régimen flexible de diuréticos”, según la cual es el propio paciente quien aprende a regular la dosis diaria de diurético en función de las variaciones de peso y los signos de alarma (edemas, disnea, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hosenpud JD, Greenberg BH. Congestive heart failure. Pathophysiology, diagnosis, and comprehensive approach to management. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007.
2. Libby P, Bonow RO, Zipes DP. Braunwald's heart disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007.
3. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1759-64.
4. Cleland JG, Coletta A, Witte K. Practical applications of intravenous diuretic therapy in decompensated heart failure. *Am J Med.* 2006; 119: S26-36.
5. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, Sabbah HN, Fonarow GC, Filippatos G, et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 4A-23A.
6. Ghali JK. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in SOLVD. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1723.
7. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, Gupta V, Saltzberg M, Hay J, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: A propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J.* 2007; 154: 267-77.
8. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia, for the SALT Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-112.
9. Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook Th, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. The EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332-43.
10. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): Design and rationale. *Am Heart J.* 2001; 141: 528-35.
11. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intern J Cardiol.* 2002; 82: 149-58.
12. Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 125-30.
13. Fonarow GC, Heywood JT. The Confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med.* 2006; 119: S17-25.

14. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, Sulemanjee N, Rodríguez JJ. Erectile dysfunction in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1111-9.
15. Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett JC, Demets D, Grinfeld L, Maggioni A, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: outcome study with tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005; 11: 260-9.
16. Mitrovic V, Lüß H, Nitsche K, Forssmann K, Maronde E, Fricke K, et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J.* 2005; 150: 1239-39.

# Capítulo 3

---

## Decisiones difíciles en la fibrilación auricular

R. Salguero Bodes

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### NUEVAS DIRECTRICES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

La fibrilación auricular (FA) asocia un riesgo de embolia arterial cerebral o sistémica significativo, generalmente asociado a la formación de trombos en la aurícula izquierda, principalmente en la orejuela. La formación de trombos en orejuela izquierda se inicia con la triada de Virchow (estasis sanguíneo, disfunción endotelial y estado de hipercoagulabilidad), presente en los pacientes en FA<sup>(1)</sup>.

Hasta un 15% de los accidentes vasculares cerebrales (AVC) son debidos a la FA, aumentando la proporción con la edad (hasta el 23,5% en mayores de 80 años)<sup>(1)</sup>. Los ictus cardioembólicos presentan mayor severidad clínica con mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria y menor número de altas a domicilio que los de otros orígenes<sup>(2)</sup>. No obstante, hasta un 25% de los ACV isquémicos en pacientes con FA pueden ser secundarios a enfermedad cerebrovascular intrínseca, presencia de placas ateroescleróticas en aorta ascendente u otras fuentes cardíacas de embolia.

Se consideran suficientes 48 horas de FA para la formación de trombo (en raros casos incluso antes) y el aturdimiento auricular o *stunning* e hipercoagulabilidad local y sistémica que siguen a los episodios de FA pueden extender el riesgo incluso hasta 4 semanas tras la restauración del ritmo sinusal<sup>(1)</sup>.

El riesgo embólico anual en los pacientes en fibrilación auricular varía ampliamente en función de la presencia asociada de determinados factores que multiplican el riesgo intrínseco de embolia, y es similar para la FA paroxística y para la persistente o permanente. La **Tabla 1** recoge el riesgo relativo que supone la presencia de diversos factores, basándose en los grupos control de cinco grandes ensayos clínicos de tratamiento antitrombótico en FA, estimándose un incremento de riesgo tromboembólico de seis veces respecto a los pacientes en ritmo sinusal<sup>(1)</sup>.

**Tabla 1. Riesgo relativo de embolia arterial en pacientes con FA no valvular**

| Factor de riesgo                          | Riesgo relativo |
|---|-----------------|
| Antecedente de AVC o AIT                  | 2,5             |
| Diabetes mellitus                         | 1,7             |
| Hipertensión arterial                     | 1,6             |
| Insuficiencia cardíaca                    | 1,4             |
| Edad avanzada (continuo, por cada década) | 1,4             |

ACV: accidente vascular cerebral; AIT: accidente isquémico transitorio.

**Tabla 2. Esquema CHADS2 de cálculo de riesgo de ictus en la FA no valvular**

| Factores de riesgo       | Puntuación asignada |
|--------------------------|---------------------|
| Antecedente de AVC o AIT | 2                   |
| Edad > 75 años           | 1                   |
| Hipertensión             | 1                   |
| Diabetes mellitus        | 1                   |
| Insuficiencia cardíaca   | 1                   |

ACV: accidente vascular cerebral; AIT: accidente isquémico transitorio.

**Tabla 3. Riesgo de ictus en la FA no valvular en función de la puntuación en el esquema CHADS2**

| Tasa anual de ictus (intervalo de confianza 95%) | Puntuación CHADS2 |
|--|-------------------|
| 1,9% (1,2-3,0)                                   | 0                 |
| 2,8% (2,0-3,8)                                   | 1                 |
| 4,0% (3,1-5,1)                                   | 2                 |
| 5,9% (4,6-7,3)                                   | 3                 |
| 8,5% (6,3-11,1)                                  | 4                 |
| 12,5% (8,2-17,5)                                 | 5                 |
| 18,2% (10,5-27,4)                                | 6                 |

El estudio CHADS2 propuso un esquema de evaluación de riesgo en función de la presencia de ciertos factores (**Tabla 2**) y se realizó una estimación de riesgo embólico según la puntuación obtenida (**Tabla 3**)<sup>(1,3)</sup>.

Además de éstos, las valvulopatías izquierdas, especialmente la estenosis mitral (riesgo hasta 17 veces mayor), y la presencia de prótesis valvulares mecánicas son reconocidos factores de riesgo embólico en la FA. Otros factores que se han relacionado de forma menos consistente con un incremento del riesgo embólico en la FA son el sexo femenino, la edad de 65-74 años, la enfermedad coronaria y el hipertiroidismo<sup>(1)</sup>.

**Tabla 4. Factores de riesgo embólico en la FA según su importancia**

| Poco validados o débiles   | Riesgo moderado  | Riesgo alto  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Edad 65-74</li> <li>• Enfermedad coronaria</li> <li>• Hipertiroidismo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad mayor o igual a 75</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Disfunción sistólica (FE <math>\leq</math> 35%)</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente de ictus, AIT o embolia</li> <li>• Valvulopatía reumática (estenosis mitral)</li> <li>• Prótesis valvular cardíaca</li> </ul> |

FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AIT: accidente isquémico transitorio.

Los dos tratamientos antitrombóticos principales disponibles en la actualidad incluyen el tratamiento antiagregante con aspirina (81-325 mg/día) o con anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol...). Dados los efectos adversos y necesidad de monitorización de estas terapias, es capital conocer el riesgo embólico del paciente para plantear la estrategia antitrombótica más apropiada. Así, se considera innecesaria la anticoagulación oral crónica en pacientes con riesgo bajo de ictus (<2% anual, NNT = 100), obligatoria en pacientes con alto riesgo (>6% anual, NNT  $\leq$  25), y la controversia persiste en los pacientes con riesgo intermedio (3-5% anual)<sup>(1)</sup>.

La aspirina ha demostrado una modesta disminución de riesgo de ictus global (isquémico o hemorrágico) en pacientes con FA del 19% (2-34%), siendo más eficaz en la prevención de los ictus menos severos y, probablemente, en los pacientes de menor riesgo embólico. La anticoagulación oral ajustada supone una reducción de riesgo de ictus global en pacientes con FA del 62% (48-72%), con impacto sobre la mortalidad. Comparado con la aspirina, supone una reducción del riesgo del 33% (13-49%). El nivel apropiado de anticoagulación comprende valores de INR generalmente entre 2 y 3 (ocasionalmente algo mayores), con un riesgo de hemorragia intracraneal del 0,1-0,6%, y considerándose excesivo dicho riesgo a partir de INR > 3,5-4<sup>(1)</sup>.

Otras opciones de tratamiento antitrombótico (asociación antiagregación-anticoagulación, de dos antiagregantes, inhibidores de la trombina, oclusión percutánea de la orejuela...) o bien han resultado inferiores, no han demostrado de forma convincente su superioridad a los regímenes establecidos, están aún en desarrollo, o bien muestran una tasa demasiado elevada de complicaciones, por lo que en la actualidad no se recomiendan<sup>(1)</sup>.

Basándose en las estimaciones de riesgo de embolia y la protección que ofrecen ambas alternativas (aspirina o anticoagulación), las recomendaciones actuales publicadas en 2006<sup>(1)</sup> por la AHA (American Heart Association), el ACC (American College of Cardiology) y la ESC (European Society of Cardiology) determinan que debe realizarse una estimación del riesgo según la presencia de factores conocidos (**Tabla 4**) y el tratamiento antitrombótico en la FA, tanto paroxística como persistente-permanente, será elegido siguiendo las normas recogidas en la **Tabla 5**<sup>(1)</sup>, en la que hay discretas diferencias respecto a las anteriormente propuestas que conviene conocer.

**Tabla 5. Recomendaciones de la AHA/ACC/ESC de tratamiento antitrombótico en la FA según el riesgo del paciente**

| Categoría de riesgo   | Tratamiento recomendado  |
|---|--|
| Sin factores de riesgo  | Aspirina (81-325 mg/día)   |
| Un factor de riesgo moderado  | Aspirina (81-325 mg/día) o anticoagulación oral para INR 2-3, valor "diana" 2,5                                      |
| Cualquier factor de riesgo alto o más de un factor de riesgo moderado | Anticoagulación oral para INR 2-3, valor "diana" 2,5<br>Para prótesis mecánicas INR 2,5-3,5 ó 4, valor "diana" > 2,5 |

## INDICACIONES ACTUALES DE CARDIOVERSIÓN

En la FA existen dos posibles estrategias de actuación terapéutica sobre el ritmo cardíaco<sup>(1)</sup>:

1. **Control de frecuencia**, en la que el objetivo no es restaurar el ritmo sinusal sino permitir la permanencia de la FA pero tratando los posibles problemas acompañantes mediante el tratamiento antitrombótico correcto y una estrategia de control sobre la respuesta ventricular para evitar una taquicardia excesiva en reposo o al esfuerzo, que incluirá, según sea preciso, fármacos frenadores del nodo aurículo-ventricular o incluso ablación del mismo e implante de marcapasos definitivo.

2. **Control del ritmo**, donde el objetivo es restaurar el ritmo sinusal (que lógicamente también se acompaña de un control de la frecuencia ventricular) mediante diferentes técnicas que abarcan los fármacos antiarrítmicos, la cardioversión eléctrica o los procedimientos de ablación sobre el sustrato de la FA en sus diversas variantes.

Optar sobre una u otra estrategia puede variar en la evolución del paciente. Así, por ejemplo, en una FA persistente de más de 48 horas no anticoagulada, inicialmente (salvo disponer de eco transesofágico) se planteará una estrategia de control de frecuencia y tratamiento anticoagulante a corto plazo, para valorar posteriormente (tras 3-4 semanas de anticoagulación correcta) la idoneidad o no de mantener en FA o de pasar a una estrategia de control de ritmo.

Se dispone de varios ensayos clínicos en los que se comparan ambas estrategias de forma directa. Los resultados de todos ellos, aun con diseños y objetivos diferentes, son bastante consistentes, de forma que no se ha podido demostrar una diferencia en términos de mortalidad o de *endpoints* cardiovasculares combinados entre ambas<sup>(1,4)</sup>. Considerado esto, no existiría una indicación formal para obligatoriamente restablecer el ritmo sinusal en todos los pacientes con FA con las características de los enfermos incluidos en estos ensayos (pacientes de más de 60-65 años, con porcentaje alto de hipertensión arterial o cardiopatía estructural asociadas). Por otra parte, tampoco existen evidencias en esos estudios demasiado consistentes en cuanto a diferencias en la calidad de vida o la incidencia-deterioro de insuficiencia cardíaca en ambas estrategias.

Sin embargo, con las limitaciones inherentes a la realización de subanálisis y análisis de subgrupos, parece evidente que la estrategia de control del ritmo evaluada en estos ensayos puede tener limitaciones debidas fundamentalmente a<sup>(1,4)</sup>:

1. Una suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes de alto riesgo tras conseguir el ritmo sinusal “estable” (lo que confiere una tasa de embolias no despreciable en este grupo ante recurrencias de FA, que incrementaría la mortalidad, deterioraría la calidad de vida e incrementaría las hospitalizaciones).

2. Los efectos deletéreos de los fármacos antiarrítmicos, al presentar una elevada tasa de eventos adversos especialmente en tratamientos prolongados que deterioran la situación clínica del paciente y obligan con frecuencia a su suspensión, y que son especialmente relevantes en los pacientes con cardiopatía estructural.

3. La baja eficacia de los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal a largo plazo, del 26 al 63% en los diferentes estudios, de forma que eso “penaliza” la estrategia y además se acompaña de un número no despreciable de episodios de FA oligosintomática que en pacientes no anticoagulados incrementa el riesgo embólico.

Además, existen datos procedentes de subanálisis de estos estudios y de análisis retrospectivos de ablación eficaz de FA que sugieren que en aquellos pacientes en los que se consigue mantener el ritmo sinusal de forma efectiva, éste se podría acompañar de una menor mortalidad y mejor calidad de vida<sup>(5)</sup>. Igualmente, la no suspensión del tratamiento antitrombótico apropiado en función del riesgo del paciente a pesar de conseguir ritmo sinusal “aparentemente estable” podría acompañarse de una disminución del riesgo embólico.

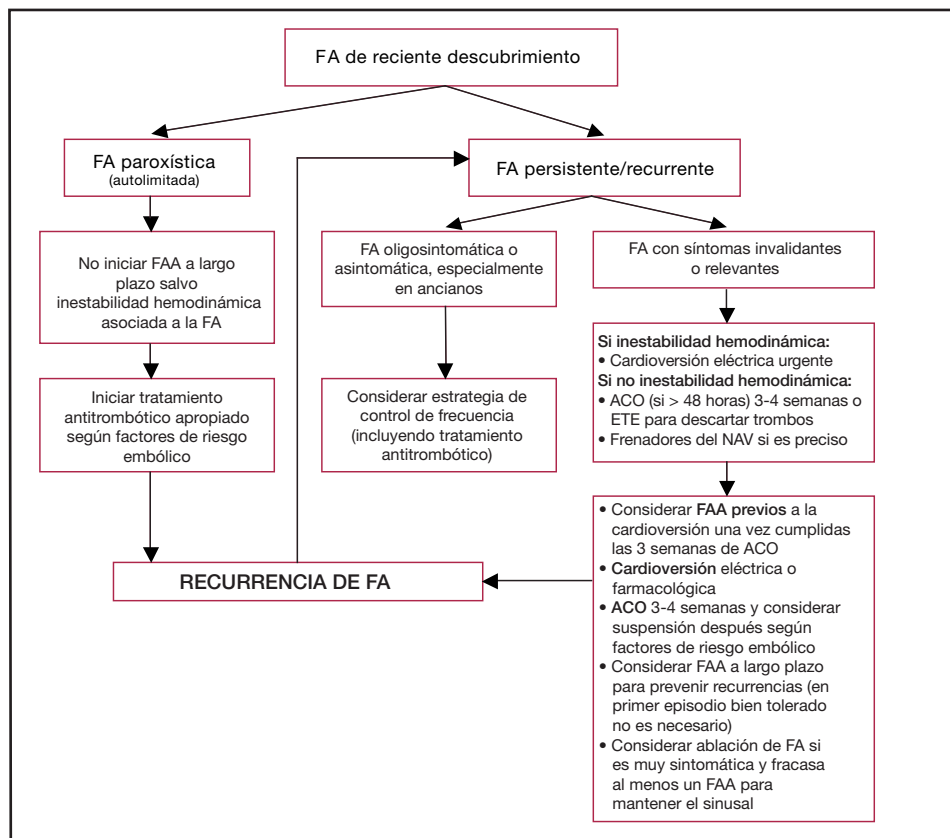
Todo ello sugiere que, en caso de disponer de alternativas terapéuticas más eficaces y sin los efectos adversos indeseados que presentan los fármacos antiarrítmicos disponibles en la actualidad, la estrategia de control del ritmo podría ser preferible en un porcentaje elevado de casos, lo que abre las puertas a los procedimientos de ablación de FA actualmente en expansión. Varios estudios están en fase de diseño o desarrollo con esta estrategia invasiva de control de ritmo para evaluar su eficacia y seguridad.

Así pues, el mensaje que se desprende de los estudios que comparan ambas estrategias no es que da lo mismo mantener en FA que recuperar el ritmo sinusal en todos los casos, sino que una lectura analítica de sus conclusiones supondría que la estrategia de control de frecuencia puede ser razonable como objetivo terapéutico de entrada en pacientes mayores con FA persistente y, especialmente, con hipertensión o enfermedad cardíaca estructural asociada. Sin embargo, para pacientes jóvenes, especialmente con FA paroxística mal tolerada y sin cardiopatía estructural, podría ser preferible una estrategia de control de ritmo inicialmente.

Por tanto, se impone el sentido común, y la estrategia adecuada ha de individualizarse para cada paciente, teniendo en consideración que hasta el momento el único tratamiento que ha demostrado de forma consistente una mejoría en la supervivencia en los pacientes con FA es el tratamiento antitrombótico adecuado. El abanico de pacientes es muy amplio y abarca una inmensa diversidad de situaciones clínicas. Así, no será en absoluto obligatorio restaurar y mantener el ritmo sinusal en individuos mayores con buena tolerancia clínica a la FA, pero, por ejemplo, será prioritario hacerlo y de forma urgente en pacientes en los que la entrada en FA induzca inestabilidad hemodinámica acusada (angina incoercible refractaria, edema agudo pulmonar o *shock* cardiogénico).

Siempre hay que recordar que, ante la eventual inducción de embolia durante el procedimiento de cardioversión (eléctrica o farmacológica) de una FA en un paciente que no está correctamente anticoagulado de antemano, cuando la arritmia es de





**Figura 1.** Estrategia para la cardioversión en la FA. FAA: fármaco antiarrítmico; ETE: ecocardiograma transesofágico; NAV: nodo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; ACO: anticoagulación.

más de 48 horas de duración o de duración desconocida y es necesario confirmar la ausencia de trombos en las cavidades cardíacas mediante ecografía transesofágica, o bien mantener correctamente anticoagulado al paciente 3-4 semanas antes del procedimiento de cardioversión elegido (lo que incluye la indicación de fármacos antiarrítmicos, que debería demorarse ese tiempo).<sup>(1)</sup>

Igualmente, es preciso mantener la anticoagulación correcta al menos 4 semanas tras el mismo durante la fase de recuperación del *stunning* auricular, valorando tras ese periodo la necesidad de continuar con el tratamiento anticoagulante en función de los factores de riesgo embólico asociados, dado que sabemos que un porcentaje elevado de pacientes va a recurrir (aun con electrocardiogramas y Holter repetidos normales), y con frecuencia lo harán de forma oligosintomática, exponiéndose al riesgo embólico.

Las *guidelines* actuales<sup>(1)</sup> proponen unas recomendaciones de actuación que se recogen (modificadas) en la **Figura 1**.

Otro problema que se plantea en la estrategia de control de ritmo es decidir si realizar una cardioversión eléctrica o farmacológica.

La cardioversión eléctrica externa realizada de forma apropiada (incluyendo la anticoagulación correcta) presenta unos riesgos mínimos y una eficacia en la cardioversión de la FA persistente muy elevada, superior al 90%, que incluso es mayor con los modernos dispositivos bifásicos y con disposición anteroposterior de los electrodos de desfibrilación. El empleo de fármacos antiarrítmicos asociados puede disminuir el umbral de desfibrilación y las recurrencias precoces. Ningún fármaco antiarrítmico ha demostrado tasas de eficacia tan elevadas, por lo que si lo que prima es la inmediatez (por ejemplo, en casos de inestabilidad hemodinámica) y el deseo de máxima eficacia del procedimiento, especialmente cuando la arritmia es persistente (más de una semana de duración) será en general preferible realizar una cardioversión eléctrica a la farmacológica. La desfibrilación interna en la actualidad queda relegada a casos anecdóticos o a pacientes portadores de desfibrilador automático implantable (DAI).<sup>(1)</sup>

Si se opta por la cardioversión farmacológica, es necesario recordar que los fármacos más eficaces para cardiovertir la FA de corta duración (menor de 7 días) son los del grupo IC (flecainida y propafenona). Además, estos fármacos presentan un buen perfil de seguridad en pacientes sin cardiopatía estructural significativa, por lo que en esos casos se optará por uno de ellos (recomendación IA). Ante la presencia de cardiopatía estructural importante, se prefiere el empleo de amiodarona (recomendación IIa-A). Dofetilide e ibutilide no están disponibles en nuestro medio, aunque también resultan eficaces<sup>(1)</sup>.

En los pacientes con FA persistente de más de una semana de duración la eficacia de los fármacos, puede ser menor por el fenómeno de remodelado que acompaña a la FA y la amiodarona parece el fármaco más eficaz de los disponibles en nuestro medio (recomendación IIa-A), existiendo menos evidencias con los del grupo IC (recomendación IIb-B)<sup>(1)</sup>. Otros fármacos como procainamida, disopiramida o quinidina no han demostrado de forma consistente su eficacia o se dispone de escasos estudios, por lo que se reservan para casos especiales, y es importante conocer que sotalol y digoxina no deben emplearse para intentar la restauración del ritmo sinusal (recomendación IIIA)<sup>(1)</sup>.

Siempre que se inicie un tratamiento antiarrítmico en un paciente, es recomendable un control electrocardiográfico y clínico de su tolerancia. Así pues, la estrategia de “píldora en el bolsillo” que se puede proponer a pacientes con FA paroxística-persistente recurrente queda reservada a pacientes sin cardiopatía estructural, con electrocardiograma normal y ausencia de disfunción sinusal, siendo recomendable proceder la primera vez en el hospital y, en caso de buena tolerancia, se podría proponer su empleo extrahospitalario. Podría ser útil asociar un frenador del nodo auriculoventricular (AV) 30 minutos antes del antiarrítmico (generalmente flecainida o propafenona) ante la eventualidad de inducir un *flutter* lento con conducción rápida a los ventrículos<sup>(1)</sup>.

La **Tabla 6** recoge los fármacos antiarrítmicos disponibles en nuestro medio empleados para cardioversión de la FA<sup>(1)</sup>.

## CUÁNDO PLANTEAR UN PROCEDIMIENTO DE ABLACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR

Los procedimientos de ablación de FA en la actualidad se han convertido en una alternativa terapéutica eficaz y segura para considerarla en determinados pacientes<sup>(1)</sup>.

A pesar del gran interés e ingente número de estudios tanto experimentales como en humanos sobre el tema, aún quedan aspectos por dilucidar de forma inequívoca

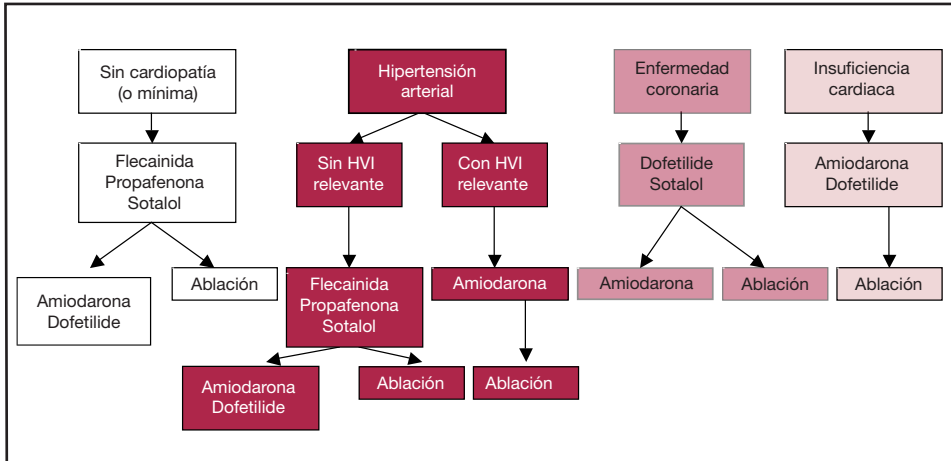
**Tabla 6. Fármacos empleados para la cardioversión de la FA, dosis, efectos secundarios y tiempo habitual hasta la cardioversión**

|  |             |  |   |   |
|--|-------------|--|---|---|
| <b>Sin cardiopatía estructural relevante</b> | Flecainida  | <b>v.o.</b> 200-300 mg<br><b>i.v.</b> 1,5-3,0 mg/kg en 10-20 min   | Hipotensión, <i>flutter</i> con conducción ventricular rápida, disfunción sinusal                       | v.o. 1-3 horas<br>i.v. antes  |
|  | Propafenona | <b>v.o.</b> 600 mg<br><b>i.v.</b> 1,5-2,0 mg/kg en 10-20 min   |   | v.o. 2-6 horas<br>i.v. antes  |
| <b>Con cardiopatía estructural relevante</b> | Amiodarona  | <b>v.o.</b> 600-800 mg/día en dosis divididas (1,2-1,8 g/kg/día en pacientes ingresados) hasta 10 g en total, y luego 200-400 mg/día de mantenimiento o 30 mg/kg en dosis única<br><b>i.v.</b> 5-7 mg/kg en 30-60 min, luego 1,2-1,8 mg/kg al día en perfusión i.v. o v.o. en dosis divididas hasta 10 g en total, y luego 200-400 mg/día de mantenimiento | Hipotensión, bradicardia, QT largo y torsadas (raro), síntomas digestivos, disfunción sinusal, flebitis | 8-24 horas para FA de menos de 24h de duración<br>1-28 días para FA persistente |

v.o.: vía oral; i.v.: intravenoso; FA: fibrilación auricular.

en relación con estos procedimientos. Como idea general, hay que conocer que en la actualidad sólo está demostrado de forma consistente que la ablación produce una mejoría en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes que experimentan síntomas importantes (disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio, palpitaciones...) durante los episodios de FA, por lo que el procedimiento debe plantearse como norma general sólo en estos individuos<sup>(1)</sup>. No está indicado en la actualidad el procedimiento con el objetivo de evitar la anticoagulación, pues tras el mismo las indicaciones de tratamiento antitrombótico persistirán según la presencia de factores de riesgo, ante el eventual riesgo de recurrencia asintomática, como se comentó en el primer apartado. No obstante, existen datos publicados que sugieren que la ablación puede ser superior a los fármacos antiarrítmicos para prevenir recurrencias de FA paroxística, que ciertos pacientes sometidos a ablación con éxito pueden no requerir anticoagulación a medio plazo, incluso de que el mantenimiento del ritmo sinusal postablación puede mejorar la supervivencia o prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca, si bien todos estos sugerentes datos precisan de ser refrendados por estudios aleatorizados a gran escala<sup>(6)</sup>.

En la actualidad y según recogen las guías de actuación vigentes<sup>(1)</sup>, la ablación con catéter de la FA es “una alternativa al tratamiento farmacológico razonable para prevenir recurrencias en pacientes sintomáticos con escasa o nula dilatación auricular”. Como norma de manejo práctico, debe considerarse para mantener el ritmo sinusal



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento antiarrítmico para mantenimiento de ritmo sinusal en los pacientes con FA paroxística o persistente recurrentes. HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

(prevenir recurrencias) como una terapia para pacientes con FA sintomática tras el fracaso de al menos un fármaco antiarrítmico de grupo I o de grupo III. Excepcionalmente, podría plantearse de primera elección en casos muy particulares.

La terapia de elección recomendada para mantener el ritmo sinusal tras la conversión de la FA varía en función de las características del paciente, especialmente la presencia o no de cardiopatía significativa, como se recoge en la **Figura 2** tomada de las guías de actuación<sup>(1)</sup>. Como se aprecia, la ablación se encuentra como terapia de segunda línea para pacientes en los que ha fallado al menos un fármaco de los de elección para el mantenimiento del ritmo sinusal.

Es conveniente conocer, no obstante, ciertos datos sobre lo que ofrece la terapia antes de indicársela a un paciente. Así en términos de eficacia, en los ensayos clínicos realizados se han reportado tasas de éxito en mantenimiento del ritmo sinusal cercanas al 80-90% para pacientes con FA paroxística y del 70-80% para FA persistente, aunque los tiempos de seguimiento en esos estudios son relativamente cortos<sup>(6)</sup>. El registro mundial publicado en 2005<sup>(7)</sup>, con el inconveniente de incluir los primeros casos de la curva de aprendizaje de la técnica en muchos centros, sobre unos 9.000 procedimientos (principalmente en FA paroxística, pero incluyendo un número no desdeñable de FA persistente e incluso algunos de FA “permanente”), reportó una eficacia del 52% en ausencia de antiarrítmicos y un 24% adicional con antiarrítmicos que antes de la ablación habían resultado ineficaces. Sin embargo, en pacientes con dilatación auricular, de edad avanzada o de larga duración de la FA persistente (mayor al año) los resultados son claramente inferiores a los referidos, por lo que en esos casos la consideración de la terapia ha de ser llevada a cabo de forma cautelosa.

Otro aspecto importante es conocer que los primeros 1-3 meses posprocedimiento pueden aparecer arritmias auriculares o FA que no indican necesariamente fracaso terapéutico hasta la desaparición del edema y finalización del proceso de cicatrización de las lesiones de necrosis coagulativa creadas con la ablación. En este periodo muchos expertos son partidarios de mantener un tratamiento con fármacos antiarrítmicos

cos, especialmente amiodarona (que en ciclos cortos presenta una excelente tolerancia y disminuye la respuesta ventricular ante eventuales arritmias auriculares). Además, el porcentaje de pacientes que requiere un segundo procedimiento (a considerar una vez pasados los 2-3 primeros meses en los que la recurrencia precoz tiene una significación incierta) para alcanzar esas cifras de eficacia ronda el 20-40%<sup>(6)</sup>.

Para que se desarrolle la FA es necesario que exista un *trigger* o iniciador y un sustrato electroanatómico favorable para su mantenimiento. La propia FA produce un remodelado eléctrico (en las propiedades electrofisiológicas de las células auriculares) y anatómico (p. ej., la fibrosis intersticial) que facilita el sostenimiento de la FA. Sí parece claro que el paciente prototipo candidato a recibir un procedimiento de ablación con la máxima garantía de éxito cumple el perfil de individuo joven, con FA paroxística recurrente y frecuente mal tolerada que supone una importante limitación en su calidad de vida, en ausencia de cardiopatía estructural y dilatación auricular, y generalmente refractario a fármacos antiarrítmicos. En muchas ocasiones, este perfil se corresponde con un origen focal de la FA, en el que un *trigger*, localizado generalmente en una o más venas pulmonares (ocasionalmente cava superior, *crista terminalis*, seno coronario o vena-ligamento de Marshall), se activa periódicamente, induciendo los episodios de FA que habitualmente se autolimitan.

El procedimiento de ablación de la FA se puede dirigir tanto a los *trigger* como al sustrato y en la actualidad está definido de un modo bastante consensuado y homogéneo, aunque persisten diferencias en la aproximación en los diferentes laboratorios de electrofisiología en función de la experiencia y preferencia de los operadores y de las características del paciente. Así, los procedimientos “limitados” de desconexión eléctrica de las venas pulmonares pueden ser suficientes para aquellos pacientes con FA paroxística recurrente en los que se detecta (o sospecha) un *trigger* localizado en dichas venas. Sin embargo, en la FA persistente y algunos casos de paroxística, existe consenso en que ese procedimiento limitado puede no ser suficiente y se hace preciso realizar lesiones más amplias en las aurículas. Los mecanismos por los que estas lesiones “extensas” mejoran la eficacia radican en varios puntos: la disminución de masa auricular necesaria para el mantenimiento de múltiples frentes de onda simultáneos reentrantes en las aurículas, la abolición de puntos de especial anisotropía en los que se “anclan” rotores de despolarización de alta frecuencia responsables del mantenimiento de la arritmia (generalmente en cara posterior de aurícula izquierda y en las proximidades del antro de las venas pulmonares, aunque en pacientes con FA persistente no es infrecuente que se extiendan a otras regiones), la alteración de la funcionalidad de los plexos-ganglios nerviosos vegetativos adyacentes a la pared auricular cuya actividad altera las propiedades electrofisiológicas de las células auriculares ayudando a iniciar o perpetuar la FA, la adición de líneas de bloqueo que impidan el desarrollo de taquicardias auriculares macroreentrantes postablación (*flutter* perimitral), la abolición de *triggers* distintos de los de las venas pulmonares, etc.<sup>(6)</sup>.

El otro aspecto que se debe conocer es el riesgo de complicaciones (**Tabla 7**)<sup>(6)</sup>, pues algunas de ellas son serias y deben considerarse teniendo presente que la terapia va dirigida a una mejoría sintomática. Globalmente la tasa de complicaciones mayores ronda el 6%, a lo que hay que añadir las propias de la sedación/analgesia/anestesia necesarias para el procedimiento (ya que las aplicaciones de radiofrecuen-

**Tabla 7. Complicaciones asociadas al procedimiento de ablación de FA**

| Complicación                              | Incidencia                  | Características clínicas y tratamiento   |
|---|-----------------------------|--|
| Mortalidad                                | 0,05%                       | Datos del Registro Mundial (voluntario)  |
| Taponamiento                              | 1,2-6%                      | Agudo intraprocedimiento o progresivo en las horas siguientes. Pericardiocentesis y cirugía de <i>backup</i> si es necesaria   |
| Estenosis de vena pulmonar                | 0-38%<br>(severas 1,5-3,4%) | Asintomática si leve-moderada (lo habitual). Si severa, tos, disnea, hemoptisis, neumonía... Precisan tratamiento con angioplastia en el 0,6%                                      |
| Fístula atrioesofágica                    | <0,25%                      | 2-8 semanas tras ablación: fiebre, escalofríos, síntomas neurológicos, sepsis. Elevada mortalidad. Diagnóstico con CT/RM y precisa reparación quirúrgica urgente                   |
| Parálisis frénica                         | 0-0,48%                     | Con frecuencia transitorias (a veces permanente). Síntomas: disnea, tos, hipo, atelectasia, derrame pleural o dolor torácico. Manejo conservador inicial                           |
| Tromboembolia                             | 0-7%                        | Síntomas según localización (más frecuente sistema nervioso central). Manejo conservador. En periféricas considerar trombectomía quirúrgica  |
| Embolia aérea                             | <1%                         | Sistema nervioso: síntomas focales. Coronaria derecha: isquemia inferior o bloqueo AV. Manejo conservador con oxígeno y fluidos. Considerar Trendelenburg y cámara hiperbárica     |
| Taquicardia auricular regular             | 5-25%                       | Usualmente limitadas a los primeros 1-6 meses. Considerar antiarrítmicos y frenadores del nodo AV  |
| Daño vascular                             | 0-13%                       | Hematoma lo más frecuente (raros pseudoaneurisma o fístula arteriovenosa). Manejo conservador inicial (compresión manual). Si grave puede precisar cierre percutáneo o quirúrgico. |
| Daño vagal periesofágico                  | 1%                          | Gastroparesia y espasmo pilórico. Suele ser transitorio. Si permanente dilatación pilórica o inyección de toxina botulínica  |
| Atrapamiento de catéter en aparato mitral | 0,2-2,5%                    | Riesgo de daño de aparato mitral con maniobras para su liberación. Considerar cirugía cardíaca si no se libera con maniobras suaves  |
| Daño por radiación                        |                             | Tiempo de escopia elevado. Exceso de riesgo estimado de neoplasia a lo largo de la vida de 0,07% en mujeres y 0,1% en varones. Excepcional daño cutáneo agudo                      |

AV: auriculoventricular; CT: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

cia pueden ser dolorosas). Por este motivo, es necesaria una cuidadosa evaluación clínica del paciente, en la que éste debe tomar parte a la hora de indicar el procedimiento.

**Tabla 8. Objetivos del tratamiento de la FA en urgencias**

| Objetivos   | Mecanismos para obtenerlos  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aliviar los síntomas que llevan al paciente a urgencias</li> <li>• Evitar las complicaciones derivadas de la FA: deterioro hemodinámico, frecuencia cardíaca elevada, tromboembolia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de respuesta ventricular para permitir el control de los síntomas, adecuada tolerancia al esfuerzo y evitar taquimiocardiopatía</li> <li>• Conversión a ritmo sinusal en pacientes susceptibles con escaso riesgo embólico</li> <li>• Profilaxis apropiada de los fenómenos tromboembólicos asociados a la FA</li> <li>• Tratamiento de situaciones concomitantes causa o consecuencia de la FA</li> </ul> |

FA: fibrilación auricular.

**Tabla 9. Criterios de inestabilidad hemodinámica atribuibles a la FA**

- Descenso sintomático de la presión arterial de 30 mmHg o < 90/50 mmHg (que suele asociar disfunción orgánica)
- Disfunción orgánica: angina incoercible grave, insuficiencia cardíaca grave, hipoperfusión periférica, insuficiencia renal oligoanúrica, disminución del nivel de conciencia o síncope, acidosis metabólica
- Otras situaciones especiales de riesgo vital inminente

## URGENCIAS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA supone más del 3% de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarios y más del 10% de los ingresos en el área médica. Como orientación y para homogeneizar conceptos y actuaciones, la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad española de Cardiología (SEC) y el Grupo de Arritmias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) desarrollaron en 2003 un documento de consenso en el que se recogen las principales pautas de actuación en relación con esta arritmia en las urgencias, y que sirve de base para este apartado<sup>(8)</sup>.

Los principales objetivos de tratamiento de la FA en urgencias y los mecanismos para obtenerlos se recogen en la **Tabla 8**<sup>(8)</sup>. Como primer paso necesario, una vez confirmado el diagnóstico de FA con registro electrocardiográfico de 12 derivaciones, es necesario detectar signos de inestabilidad hemodinámica, recogidos en la **Tabla 9**<sup>(8)</sup>. Cuando la respuesta ventricular en reposo está por debajo de 100 lpm es excepcional que aparezcan estos problemas, salvo enfermedades con disfunción diastólica ventricular grave como la estenosis mitral o la miocardiopatía hipertrófica, que será necesario explorar.

Si existe inestabilidad, es necesaria la realización de una cardioversión eléctrica urgente, salvo en casos en los que se estimen mínimas o nulas posibilidades de restaurar el ritmo sinusal estable (básicamente pacientes con FA permanente conocida de larga duración o ante recurrencia inmediata tras la cardioversión repetida). El pro-

**Tabla 10. Criterios para sospechar ausencia de cardiopatía orgánica significativa en urgencias**

|                      |   |
|----------------------|---|
| Anamnesis            | Ausencia de antecedente de cardiopatía, clínica previa compatible y de insuficiencia cardíaca                                       |
| Exploración física   | Ausencia de anomalías significativas  |
| ECG                  | Ausencia de anomalías, especialmente bloqueos de rama, ondas Q, alteraciones de repolarización y signos de crecimiento de cavidades |
| Radiografía de tórax | Ausencia de anomalías cardiológicas   |

cedimiento debe realizarse por personal entrenado en la reanimación cardiopulmonar, bajo control de la saturación de oxígeno y presión arterial, tras obtener un acceso venoso de buen calibre (16 G) para el empleo de medicación y con oxigenoterapia a alto flujo. Es precisa la sedación, empleándose propofol (1-2,5 mg/kg en 10 segundos), pero dado que puede inducir hipotensión y depresión de la función sistólica, en esos casos puede ser preferible el midazolam (3-15 mg) o una dosis baja del mismo (2-5 mg) seguido de etomidato. Para asegurar la máxima eficacia son preferibles los desfibriladores bifásicos (y quizá la disposición anteroposterior de los parches de desfibrilación), y la descarga debe ser de al menos 100 J (200 J para los de onda monofásica), empleándose energías mayores de entrada para casos con sospecha de alta impedancia eléctrica del tórax (enfisema, obesidad, entre otros). Como precauciones, es fundamental confirmar una correcta sincronización del dispositivo con el QRS para evitar liberar la energía en el período vulnerable de la repolarización que indujese fibrilación ventricular y es necesario descartar toxicidad digitálica, pues en ese caso con el choque se pueden inducir arritmias ventriculares por actividad desencadenada resistentes a la cardioversión<sup>(8)</sup>.

Si no hay inestabilidad hemodinámica, es preciso detectar la presencia de cardiopatía estructural que limite el empleo de fármacos antiarrítmicos, como se expuso en el apartado de “Indicaciones actuales de cardioversión”. En urgencias se puede descartar cardiopatía de forma fiable si el paciente cumple los criterios recogidos en la **Tabla 10**<sup>(8)</sup> y, en caso de presentar alteraciones, en alguno de ellos primará la seguridad y es preferible manejarlo como si hubiese cardiopatía orgánica.

Por otra parte, hay que considerar si es recomendable o no la recuperación del ritmo sinusal, siguiendo los criterios expuestos en el mismo apartado. En el documento de consenso se recogen unas consideraciones a tener en cuenta ante esta toma de decisión (**Tabla 11**)<sup>(8)</sup>.

Para optimizar la seguridad del paciente, es preciso asegurar la ausencia de trombos en orejuela izquierda antes de plantear una cardioversión eléctrica o farmacológica, como se expuso en el apartado de “Nuevas directrices de tratamiento antitrombótico”<sup>(1)</sup>. Esa “seguridad” sólo se obtiene si el paciente lleva claramente menos de 48 horas de evolución (no es infrecuente que no identifique el momento en que se inició la arritmia si los síntomas aparecieron de forma insidiosa y, en tales casos, hay que primar la seguridad y considerarla de duración desconocida), si está correctamente anticoagulado de forma crónica con un INR > 2 en las 3 semanas previas y en el



**Tabla 11. Criterios a favor y en contra de intentar la cardioversión en el servicio de urgencias**

| A favor  | En contra  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer episodio de FA</li> <li>• Historia de FA paroxística y no de persistente/permanente</li> <li>• FA secundaria a causa corregible (hipertiroidismo, fiebre, hipoxia, postoperatorio, drogas...)</li> <li>• FA que produce síntomas graves o con mala tolerancia subjetiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de FA &gt; 1 año</li> <li>• Antecedente de <math>\geq 2</math> cardioversiones eléctricas previas o fracaso de <math>\geq 2</math> fármacos antiarrítmicos para mantener el sinusal</li> <li>• Recaída precoz (&lt;1 mes) tras cardioversión</li> <li>• Valvulopatía mitral</li> <li>• Aurícula izquierda muy dilatada (&gt;55 mm)</li> <li>• Rechazo del paciente</li> <li>• FA asintomática</li> </ul> |

FA: fibrilación auricular.

momento actual o si se realiza un ecocardiograma transesofágico urgente en el que se descarta la presencia de trombos. Ante la menor duda, no es recomendable exponerse ante riesgos innecesarios y hay que evitar la cardioversión, pues el riesgo de producir una embolia no es despreciable. Conviene insistir en evitar en esos casos la amiodarona como fármaco para controlar la frecuencia ventricular ante la posibilidad de que el paciente pase a ritmo sinusal bajo su efecto, provocando la embolia.

Si se opta por la cardioversión, puede realizarse eléctrica (más eficaz y segura), siguiendo las normas descritas previamente, o farmacológica con las consideraciones de elección del fármaco citadas en el apartado de “Indicaciones actuales de cardioversión”. Conviene reseñar que ante el fracaso de un antiarrítmico en conseguir la cardioversión, en lugar de asociar un segundo fármaco, es preferible la cardioversión eléctrica, por el riesgo de efectos deletéreos sumatorios graves de la asociación de antiarrítmicos, y que desde el diagnóstico el paciente debe recibir tratamiento anticoagulante a dosis completa (heparina sódica para mantener tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] 1,5-2 veces el control o enoxaparina 1 mg/kg/12 horas) para prevenir la formación de trombos, pues al alcanzar las 48 horas de evolución el riesgo aumenta de forma exponencial<sup>(1)</sup>.

Si se opta por no cardiovertir al menos inicialmente, debe iniciarse el tratamiento antitrombótico apropiado (generalmente anticoagulación, obligatoria si se plantea una cardioversión posterior) y asociar tratamiento frenador de la respuesta ventricular si es necesario (generalmente se considera óptima una respuesta ventricular 60-80 lpm en reposo, razonable < 100 lpm y 90-115 ejercicio moderado), empleándose los fármacos recogidos en la **Tabla 12**<sup>(1)</sup>. Los betabloqueantes son quizá los más eficaces por vía intravenosa, son especialmente útiles en situaciones hiperadrenérgicas, como el hipertiroidismo o en el postoperatorio; frenan la respuesta ventricular en reposo y en el ejercicio y hay que emplearlos con precaución en casos de insuficiencia cardíaca con fallo sistólico o hiperreactividad bronquial. Los calcioantagonistas también frenan la respuesta, tanto en reposo como en ejercicio, y se toleran muy bien por vía intravenosa, excepto en caso de disfunción sistólica, en el que están contraindicados. La digoxina, sin embargo, es más limitada, pues su efecto se inicia tras más de 60 minutos desde su administración intravenosa, lo que

**Tabla 12.** Fármacos empleados para el control de la respuesta ventricular

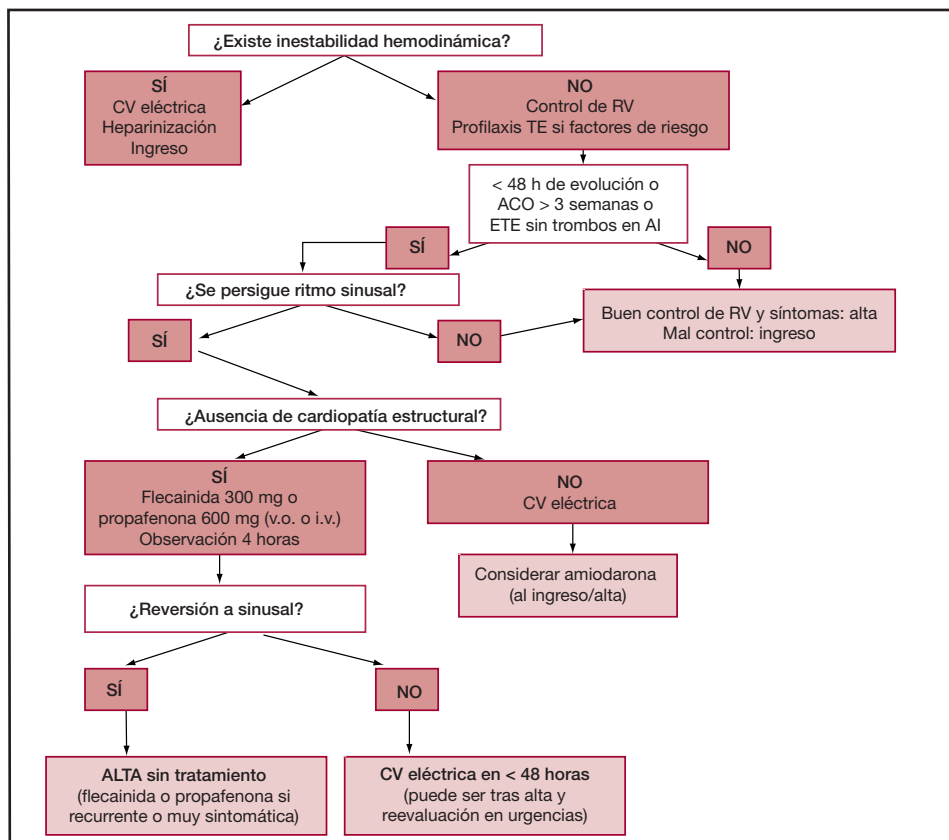
| Fármaco     | Dosis de carga i.v.  | Inicio de la acción        | Dosis de mantenimiento                | Nivel de recomendación        |
|-------------|--|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Diltiacem   | 0,25 mg/kg en 2 min  | i.v. 2-7 min<br>v.o. 2-4 h | i.v. 5-15 mg/h<br>v.o. 120-360 mg/día | I B agudo<br>I B crónico      |
| Verapamil   | 0,075-0,15 mg/kg en 2 min  | i.v. 3-5 min<br>v.o. 1-2 h | v.o. 120-360 mg/día                   | I B agudo<br>I B crónico      |
| Propranolol | 0,15 mg/kg   | i.v. 5 min<br>60-90 min    | v.o. 80-240 mg/día                    | I C agudo<br>I C crónico      |
| Metoprolol  | 2,5-5 mg/kg en 2 min   | i.v. 5 min<br>v.o. 4-6 h   | v.o. 25-100 mg/12 h                   | I C agudo<br>I C crónico      |
| Digoxina    | 0,25 mg/2 h hasta máximo 1,5 mg (también v.o.)   | i.v. o v.o.<br>> 60 min    | v.o. o i.v. 0,125-0,250 mg/día        | I B agudo<br>I C crónico      |
| Amiodarona  | i.v. 150 mg en 10 min<br>v.o. 800 mg/día 1 semana, 600 mg/día 1 semana, 400 mg/día 4-6 semanas |                            | i.v 0,5-1 mg/min<br>v.o. 200 mg/día   | Ila C agudo<br>I Ib C crónico |

FA: fibrilación auricular; v.o: vía oral; i.v: intravenoso.

la hace poco útil en situaciones urgentes. Sólo ejerce su efecto sobre la frecuencia en reposo, por lo que en uso crónico debe limitarse a pacientes sedentarios y puede ser empleada en pacientes con fallo sistólico. En caso de precisarse la asociación de dos fármacos, la más eficaz y segura es betabloqueantes y digoxina. La amiodarona puede ser aceptable para frenar la respuesta ventricular en pacientes críticos en los que otras medidas resultan ineficaces, aunque hay que recordar que puede convertir a ritmo sinusal (en ocasiones de forma indeseada de existir riesgo embólico) y que puede producir deterioro hemodinámico en pacientes con antecedente reciente de insuficiencia cardíaca<sup>(1)</sup>.

Si los fármacos fallan, la ablación con radiofrecuencia del nodo AV junto al implante de un marcapasos puede ser una alternativa. Si el paciente presenta disfunción sistólica, puede considerarse un dispositivo de estimulación biventricular para prevenir el efecto deletéreo de la estimulación continua en ápex de ventrículo derecho. La estimulación ventricular permite regularizar el ritmo y frenar la respuesta ventricular en ciertos pacientes por penetración retrógrada oculta del impulso hacia el nodo AV, aunque este efecto no ha demostrado claramente acompañarse de mejoría clínica en los pacientes. La estimulación auricular puede ayudar mediante ciertos algoritmos a prevenir episodios de FA, especialmente en enfermos con disfunción sinusal (síndrome de bradicardia-taquicardia), pero debe reservarse a pacientes con indicación de estimulación permanente por otro motivo distinto de “evitar” la FA<sup>(1)</sup>.

La **Figura 3** recoge el algoritmo de actuación en la FA en el servicio de urgencias<sup>(8)</sup>.



**Figura 3.** Algoritmo de actuación sobre la FA en urgencias. ACO: anticoagulación; AI: aurícula izquierda; CV: cardioversión; ETE: ecocardiografía transesofágica; i.v: intravenoso; RV: respuesta ventricular; TE: tromboembólica; v.o: vía oral.

## SITUACIONES DIFÍCILES EN FIBRILACIÓN AURICULAR

### Fibrilación auricular postoperatoria

En cirugía cardíaca la FA es frecuente (15-40%) en el postoperatorio<sup>(1,9)</sup>, especialmente de cirugía valvular. También es frecuente en el postoperatorio de grandes cirugías vasculares, abdominales, torácicas o traumatológicas. El empleo de betabloqueantes por vía oral previene el desarrollo de FA postoperatoria en cirugía cardíaca. La amiodarona puede ser indicada con esta intención en los pacientes de más riesgo. La digoxina es poco eficaz en este sentido.

Con frecuencia la FA postoperatoria se autolimita, por lo que en general inicialmente será preferible el control de la respuesta ventricular y tratar los factores precipitantes (hipoxia, acidosis, infección...). El manejo global debe ser similar al de otras situaciones, siendo preferible la cardioversión eléctrica a la farmacológica cuando sea necesaria y empleando antiarrítmicos si son precisos para prevenir recurrencias, frenadores del nodo AV y tratamiento antitrombótico, con especial atención al sangrado.

## Infarto agudo de miocardio

En el infarto agudo de miocardio<sup>(1)</sup>, el manejo es similar al de otras situaciones agudas, considerándose obligatoria la heparinización para mantener TTPa 1,5-2 veces el control. Para frenar la respuesta ventricular se emplearán betabloqueantes (o calcioantagonistas no dihidropiridínicos) si no hay insuficiencia cardíaca sistólica, y puede emplearse amiodarona tanto para frenar la respuesta en caso de estar contraindicados los anteriores como para intentar mantener el ritmo sinusal. La digoxina es razonable en presencia de disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca. Nunca deben emplearse fármacos de grupo IC en este contexto por poder aumentar la mortalidad.

## Wolff-Parkinson-White

Ante el riesgo de que una FA preexcitada (conducida anterógradamente por la vía accesoria) induzca fibrilación ventricular, en pacientes con Wolff-Parkinson-White (WPW)<sup>(1)</sup> y FA se recomienda ablación con catéter de la vía accesoria. Durante el episodio, si la FA es mal tolerada o los intervalos RR son muy cortos (periodo refractario corto en la vía accesoria) se prefiere la cardioversión eléctrica. En pacientes que toleran bien la arritmia, una alternativa son la procainamida o la flecainida intravenosas. Deben evitarse la digoxina y calcioantagonistas por riesgo de aumentar la frecuencia cardíaca y la fibrilación ventricular.

## Hipertiroidismo

La FA que aparece en el hipertiroidismo<sup>(1)</sup> puede corregirse al controlar la función tiroidea, por lo que esto es prioritario en el tratamiento. Los betabloqueantes son los fármacos de elección para frenar la respuesta ventricular, siendo alternativa los calcioantagonistas para casos de intolerancia. Mientras el paciente está hipertiroides se recomienda la anticoagulación para un INR 2-3 y, una vez se encuentra eutiroides, se debe manejar igual que cualquier otro paciente.

## Embarazo

Durante el embarazo<sup>(1,10)</sup>, se pueden emplear digoxina, betabloqueantes o calcioantagonistas (evitar en lo posible estos últimos) para el control de la respuesta ventricular. La cardioversión eléctrica sincronizada puede realizarse durante el embarazo. Puede existir un exceso de riesgo tromboembólico, por lo que las pacientes deben recibir aspirina o anticoagulación, salvo casos de muy bajo riesgo embólico.

En las *guidelines*<sup>(1)</sup> se recogen como recomendación IIb los siguientes puntos: en el primer trimestre y el último mes podría emplearse heparina no fraccionada i.v. para mantener TTPa 1,5-2 veces el control o s.c. 10.000-20.000 U/12 horas para mantener TTPa a las 6 horas de la inyección en 1,5 veces el control. No hay datos confirmatorios de su seguridad y eficacia, pero puede considerarse la heparina de bajo peso molecular como alternativa. Los anticoagulantes orales pueden considerarse en el segundo trimestre de gestación en pacientes de alto riesgo embólico (la embriofetopatía por dicumarínicos afecta fundamentalmente al primer trimestre).

Quinidina o procainamida pueden ser tenidas en consideración para conversión a ritmo sinusal.

A éstos se les podría añadir flecainida<sup>(9)</sup>. No debe emplearse amiodarona por riesgos sobre el feto. Conviene evitar el tratamiento mantenido con antiarrítmicos a menos que sea imprescindible.

### **Miocardiopatía hipertrófica<sup>(1)</sup>**

Los pacientes con FA deben recibir terapia anticoagulante para un INR 2-3 al ser una situación de riesgo embólico importante. Para mantener el ritmo sinusal se pueden emplear amiodarona o la asociación disopiramida-betabloqueante o disopiramida-calcioantagonista.

### **Enfermedades pulmonares**

La corrección de la hipoxia y de la acidosis será prioritaria para el control de la FA. Los calcioantagonistas son de elección para el control de la respuesta ventricular en pacientes EPOC<sup>(1)</sup>. La cardioversión eléctrica puede realizarse cuando sea preciso en estos pacientes. Conviene limitar el empleo de betaagonistas y teofilina. Los betabloqueantes, sotalol, propafenona y adenosina deben evitarse en la medida de lo posible. En pacientes EPOC sin hiperreactividad bronquial asociada podría ensayarse un betabloqueante cardiosselectivo.

### **Insuficiencia cardíaca por fallo sistólico<sup>(1)</sup>**

El empleo de betabloqueantes (fuera de las descompensaciones) o digoxina es de elección para el control de la respuesta ventricular. La amiodarona será el fármaco de elección para mantener el ritmo sinusal. Ante su fracaso, la ablación de la FA puede aportar beneficios sobre la función sistólica y la clase funcional. En caso de plantearse ablación de nodo e implante de marcapasos, hay que considerar un dispositivo biventricular.

### **Insuficiencia cardíaca por fallo diastólico**

Los betabloqueantes y calcioantagonistas son de elección para controlar la respuesta ventricular. Ante deterioro agudo grave por la entrada en la FA hay que intentar alargar el tiempo de diástole con esos fármacos y, si no se controla o hay inestabilidad, es precisa la cardioversión eléctrica. La amiodarona puede ser útil para prevenir recurrencias.

### **Fibrilación auricular familiar**

Existe un conjunto heterogéneo de mutaciones de canales de potasio que pueden originar FA familiar<sup>(11)</sup>. Se debe sospechar ante la FA en jóvenes o niños sin cardiopatía con antecedentes familiares de FA. En esos raros casos, hay que recordar que el manejo es similar al de otros pacientes, con especial cuidado en el riesgo embólico, si

**Tabla 13. Ajuste de dosis de fármacos de uso común en la FA en la insuficiencia renal crónica**

| Fármaco    | Dosis habitual | Ajuste necesario  |
|------------|----------------|---|
| Amiodarona | 200-400 mg/día | No es necesario   |
| Flecainida | 200-300 mg/día | ClCr > 35 mL/min: 100 mg/12 h<br>ClCr < 35 mL/min: 50 mg/12 h   |
| Sotalol    | 40-80 mg/12 h  | ClCr 30-60 mL/min: 40-80 mg/24 h<br>ClCr 10-30 ml/min: 40-80 mg/36-48 h<br>ClCr < 10 mL/min: individualizar   |
| Atenolol   | 50-100 mg/día  | ClCr > 50 mL/min: dosis completa<br>ClCr 10-50 ml/min: disminuir dosis a la mitad o cada 48 h<br>ClCr < 10 mL/min: disminuir dosis a ¼ o cada 56 h                  |
| Diltiacem  | 120-240 mg/día | No requiere ajuste de dosis   |
| Digoxina   | 0,25 mg/día    | ClCr > 50: no precisa ajuste<br>ClCr 10-50 mL/min: mitad de dosis (o cada 36 h)<br>ClCr < 10 mL/min: cada 48 horas<br>Es recomendable monitorizar niveles en sangre |

ClCr: aclaramiento de creatinina. ml: mililitros. min: minuto. mg: miligramos. h: horas

bien suelen presentar menor eficacia de los fármacos antiarrítmicos y de la cardioversión que en otras situaciones, por lo que con frecuencia se hacen permanentes.

## Deportistas

El manejo antitrombótico en los deportistas<sup>(12)</sup> debe ser igual que en otros pacientes. La bradicardia sinusal excesiva podría facilitar la FA. Si se sospecha sobreentrenamiento es recomendable el descanso de al menos 8 semanas. Deben evitarse las situaciones de hipertonía vagal (como el cese brusco de la actividad deportiva). Si se precisan fármacos antiarrítmicos, la flecainida puede ser preferible por su actividad vagolítica discreta.

## Portadores de desfibrilador automático o marcapasos

En ocasiones los episodios de FA rápida son detectados por el desfibrilador automático e interpretados como arritmias rápidas, actuando en consecuencia y aplicando terapias de sobreestimulación (ineficaces y en ocasiones inductoras de verdaderas arritmias ventriculares) o descargas (con las que en ocasiones se recupera el ritmo sinusal). Dado que el enfermo suele estar consciente y por el gasto de batería que conllevan, estas terapias “inapropiadas” son indeseadas, por lo que en pacientes con antecedente o riesgo alto de desarrollar FA se podrían emplear fármacos frenadores del nodo AV para evitar la respuesta ventricular rápida ante esa eventualidad. La actuación, por lo demás, no difiere de la del resto de pacientes, considerando que algunos fármacos, como amiodarona, podrían aumentar el umbral de desfibrilación ventricular. Por otra parte, en DAI y marcapasos bicamerales, las arritmias auriculares

detectadas por el dispositivo programado en VDD o DDD podrían ser seguidas por el dispositivo, originando una respuesta ventricular rápida (a la frecuencia máxima de seguimiento programada), por lo que conviene tener activado el cambio de modo del sistema ante esta eventualidad. La cardioversión eléctrica externa (en caso de no disponer de programador para intentar una interna en caso de los DAI) puede realizarse colocando las palas en disposición anteroposterior o, si no es posible, evitando que el generador quede directamente ubicado entre las dos palas durante la descarga, realizando una revisión completa del sistema tras el choque ante el riesgo de disfunción del mismo.

### Insuficiencia renal crónica

El manejo en los pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>(13)</sup> no difiere del habitual, considerando la alta prevalencia de comorbilidad cardiovascular de estos pacientes. Sí conviene conocer los ajustes de dosis necesarios en estos pacientes de los fármacos más comúnmente empleados (**Tabla 13**)<sup>(13)</sup> y el riesgo de taquicardización excesiva durante las diálisis en respuesta a la depleción de volumen, por lo que ésta debe ser lo menos agresiva posible.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006; 8: 651-745.
2. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996; 27: 765-9.
3. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-33.
5. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 185-97.
6. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJG, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm*. 2006; 4: 1-46.
7. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 111: 1100-5.

8. Martín A, Merino JL, Del Arco C, Martínez-Alday J, Laguna P, Arribas F, et al. Consensus document for the management of patients with atrial fibrillation in hospital emergency departments. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 801-16.
9. Guindo J, Gurri A, Boix J, Puig C, Cotes J, Caralps JM. Fibrilación auricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En: Guindo J, Alegría E (eds). *Situaciones clínicas en fibrilación auricular.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2006: 91-100.
10. Fidalgo ML. Fibrilación auricular en el embarazo. En: Guindo J, Alegría E (eds). *Situaciones clínicas en fibrilación auricular.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2006: 153-8.
11. Benito B, Brigada J. Fibrilación auricular familiar. En: Guindo J, Alegría E (eds). *Situaciones clínicas en fibrilación auricular.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2006: 159-64.
12. Serra R. Fibrilación auricular en el deportista. En: Guindo J, Alegría E (eds). *Situaciones clínicas en fibrilación auricular.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2006: 139-46.
13. García-Moll X. Fibrilación auricular en insuficiencia renal. En: Guindo J, Alegría E. *Situaciones clínicas en fibrilación auricular* (eds). Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2006: 117-22.





# Capítulo 4

---

## Decisiones difíciles en pacientes con marcapasos

R. García Martín, J.M. Ormaetxe Merodio,  
M.<sup>a</sup>F. Arcocha Torres, J.J. Onaindia Gandarias

Servicio de Cardiología. Hospital de Basurto. Bilbao

### INTRODUCCIÓN

Desde hace aproximadamente medio siglo, cuando se realizó el primer implante, el cardiólogo clínico ha tenido que convivir con la importante decisión de indicar un marcapasos para el tratamiento de pacientes con bradiarritmias. Es evidente que, desde entonces, la decisión se ha tornado cada vez más compleja, puesto que ha aumentado el campo de acción de estos dispositivos. Ya no sólo se indican para el tratamiento de bradiarritmias sintomáticas o asintomáticas pero de riesgo, sino también para el tratamiento de algunos tipos de miocardiopatías o de la insuficiencia cardíaca mediante la terapia de resincronización. Además de esto, el cardiólogo clínico se enfrenta a otras dificultades añadidas, como son las económicas, puesto que se trata de una terapia que, paralelamente a la modernización de los dispositivos, es cada vez más costosa. Por otro lado, existen muchas veces presiones de tipo familiar o asistencial que hacen difícil esperar un tiempo prudencial a la hora de descartar causas reversibles o transitorias que evitarían el implante.

Por todo ello, y al igual que en otros ámbitos de nuestra especialidad, necesitamos cada vez más una evidencia clínica consistente que apoye nuestra toma de decisiones. Lógicamente, debemos basarnos de entrada en la que nos ofrecen las directrices más ampliamente aceptadas, como son las Guías de Actuación de la Sociedad Española de Cardiología (año 2000)<sup>(1)</sup> y las guías conjuntas de ACC/AHA/NASPE (año 2002)<sup>(2)</sup>. La **Tabla 1** recoge dichas indicaciones. Pero nunca debemos olvidar que cada enfermo es diferente y que la experiencia y el sentido clínico nos deben ayudar a individualizar y a adaptar esas guías a cada caso en particular.

En el tema que nos ocupa, el cardiólogo se va a enfrentar a dos decisiones fundamentales: ¿está realmente indicado el marcapasos? y ¿qué tipo de estimulación es la

**Tabla 1. Indicaciones establecidas de estimulación cardíaca permanente. SEC/NASPE<sup>(1,2)</sup>**

### Bloqueo AV adquirido

#### Grupo I

Bloqueo AV de tercer grado, independientemente de su localización anatómica, asociado a uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- Bradycardia sintomática. (Nivel de evidencia: C).
- Arritmias y otras condiciones médicas que requieran tratamiento farmacológico que ocasionen una bradicardia sintomática. (Nivel de evidencia: C).
- Períodos de asistolia  $\geq 3,0$  segundos o ritmos de escape  $< 40$  lpm en pacientes en vigilia y asintomáticos. (Nivel de evidencia: B, C).
- Después de ablación transcatóter de la unión AV, con inducción de bloqueo AV de tercer grado. (Nivel de evidencia: B, C).
- Bloqueo AV postoperatorio que no se resuelve espontáneamente. (Nivel de evidencia: C).

f. Enfermedades neuromusculares con bloqueo AV, tales como la distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea. (Nivel de evidencia: B).

2. Bloqueo AV de segundo grado, independientemente de su localización anatómica, asociado a bradicardia sintomática. (Nivel de evidencia: B).

1. Bloqueo AV de tercer grado sintomático, independientemente de su localización anatómica, con frecuencias de escape iguales o superiores a 40 lpm en vigilia. (Nivel de evidencia: B, C).

2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II asintomático. (Nivel de evidencia: B).

3. Bloqueo AV de segundo grado tipo I sintomático, de localización intra- o infrahisiano como hallazgo durante un estudio electrofisiológico. (Nivel de evidencia: B).

#### Grupo II

1. Bloqueo AV de primer grado asintomático. (Nivel de evidencia: B).

2. Bloqueo AV de segundo grado tipo I a nivel suprahisiano asintomático. (Nivel de evidencia: B, C).

3. Bloqueo AV secundario a una condición que se considera transitoria y de improbable recurrencia (p. ej., toxicidad por fármacos). (Nivel de evidencia: B).

#### Grupo III

1. Bloqueo AV de primer grado asintomático. (Nivel de evidencia: B).

2. Bloqueo AV de segundo grado tipo I a nivel suprahisiano asintomático. (Nivel de evidencia: B, C).

3. Bloqueo AV secundario a una condición que se considera transitoria y de improbable recurrencia (p. ej., toxicidad por fármacos). (Nivel de evidencia: B).

### Infarto agudo de miocardio

#### Grupo I

1. Bloqueo AV de segundo grado tipo II, persistente, o tercer grado intra- o infrahisiano, independientemente de la localización del infarto. (Nivel de evidencia: B).

2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II transitorio, asociado a bloqueo de rama, en presencia de infarto agudo de miocardio anterior. (Nivel de evidencia: B).

#### Grupo II

1. Bloqueo AV avanzado persistente (más de 3 semanas) de localización en el nodo AV. (Nivel de evidencia: B).

#### Grupo III

1. Bloqueo AV transitorio en ausencia de trastornos de la conducción intraventricular. (Nivel de evidencia: B).

2. Bloqueo AV transitorio en presencia de hemibloqueo anterossuperior izquierdo aislado. (Nivel de evidencia: B).

3. Hemibloqueo anterossuperior izquierdo adquirido en ausencia de bloqueo AV. (Nivel de evidencia: B).

4. Bloqueo AV de primer grado persistente en presencia de bloqueo de rama de antigüedad indeterminada. (Nivel de evidencia: B).

### Bloqueo bi-/trifascicular

#### Grupo I

1. Síncope no documentado como debido a bloqueo AV, cuando se han excluido otras causas, especialmente si se registra un intervalo HV muy prolongado durante un estudio electrofisiológico ( $\geq 100$  ms). (Nivel de evidencia: B).

#### Grupo II

1. Bloqueo bi- y trifascicular (bloqueo de rama asociado a hemibloqueo y prolongación del PR) asintomático que nunca ha inducido bloqueo AV. (Nivel de evidencia: B).

#### Grupo III

1. Bloqueo bi- y trifascicular (bloqueo de rama asociado a hemibloqueo y prolongación del PR) asintomático que nunca ha inducido bloqueo AV. (Nivel de evidencia: B).

### Disfunción sinusal

#### Grupo I

1. Disfunción sinusal con bradicardia sinusal documentada, incluyendo pausas sinusales frecuentes que inducen síntomas. En algunos pacientes, la bradicardia es yatrogénica y suele ocurrir como consecuencia de un tratamiento farmacológico necesario a largo plazo, para el que no existen alternativas. (Nivel de evidencia: C).

2. Incompetencia cronotrópica sinusal sintomática. (Nivel de evidencia: C).

#### Grupo II

1. Disfunción sinusal de aparición espontánea o secundaria a fármacos, con frecuencias cardíacas  $< 40$  lpm, aun cuando no se haya podido establecer una relación clara entre los síntomas y la bradicardia. (Nivel de evidencia: C).

2. Prevención de la fibrilación auricular recurrente bradicardia dependiente. (Nivel de evidencia: C).

#### Grupo III

1. Disfunción sinusal en pacientes asintomáticos, incluyendo aquellos con bradicardia sinusal manifiesta ( $< 40$  lpm) secundaria a fármacos.

2. Disfunción sinusal en pacientes con síntomas sugestivos de bradicardia, en los que se ha demostrado que no corresponden a la disminución de la frecuencia cardíaca.

3. Disfunción sinusal con bradicardia sintomática debida a tratamiento farmacológico prescindible.

### Indicaciones de estimulación cardíaca tras el trasplante cardíaco

#### Grupo I

1. Bradiarritmias sintomáticas o incompetencia cronotrópica que no es de esperar que se resuelva y las restantes indicaciones de estimulación cardíaca de grupo I. (Nivel de evidencia: C).

#### Grupo IIa

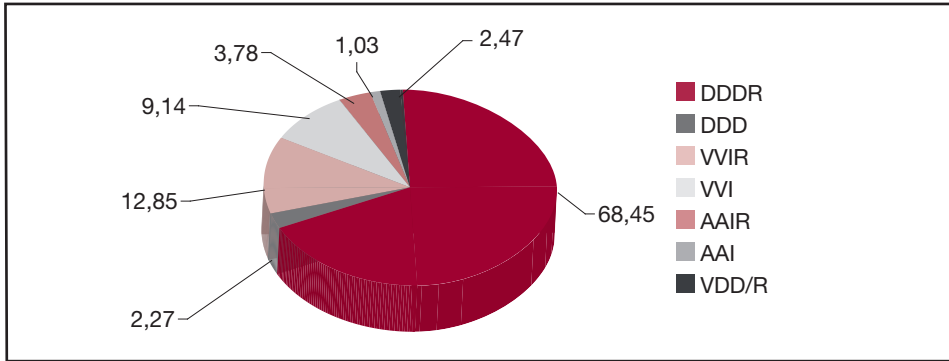
1. Ninguna.

#### Grupo IIb

1. Bradiarritmias sintomáticas o incompetencia cronotrópica que, aunque transitorias, pueden persistir meses o el paciente requiere una intervención quirúrgica. (Nivel de evidencia: C).

#### Grupo III

1. Bradiarritmias asintomáticas en el paciente trasplantado.



**Figura 1.** Modos de estimulación (porcentaje del total) en ENS. BNDM 2005<sup>(7)</sup>.

correcta? A la hora de tomar estas decisiones se debe tener en cuenta no sólo aspectos técnicos, sino también las características del paciente (edad, enfermedades concomitantes, expectativa vital, etc.) y aspectos derivados de los análisis de coste-efectividad. El objetivo fundamental de este capítulo no es revisar las indicaciones claramente establecidas de la estimulación cardíaca definitiva, sino abordar las indicaciones menos claras, con menos evidencia o las más difíciles en la indicación de estimulación, del modo adecuado de la misma o de otras situaciones clínicas difíciles que aparecen en este contexto.

## DISFUNCIÓN SINUSAL: SELECCIÓN DEL MODO DE ESTIMULACIÓN

La disfunción sinusal o enfermedad del nódulo sinusal (ENS) es una entidad clínica con diferentes manifestaciones tanto clínicas como electrofisiológicas. Se puede presentar clínicamente como mareo, síncope, disnea o intolerancia al esfuerzo o incluso como un accidente cerebrovascular embólico. Desde un punto de vista electrocardiográfico, se pueden observar pausas sinusales, diferentes grados de bloqueo sinoauricular o arritmias auriculares (más frecuentemente fibrilación auricular), constituyendo esto último el llamado síndrome bradicardia-taquicardia.

En estos pacientes, cuyo tratamiento en la inmensa mayoría de los casos va a ser la estimulación permanente, es crucial realizar una adecuada selección del modo de estimulación, lo cual muchas veces puede resultar más complicado de lo que a priori pudiera parecer. Por ejemplo, en un paciente con ENS con conducción auriculoventricular preservada deberíamos optar por la estimulación en modo AAI(R) y sin embargo vemos que en la realidad este modo de estimulación es mínimamente utilizado (**Figura 1**).

### AAI(R) frente a VVI(R)

En pacientes con ENS, la superioridad del modo de estimulación AAI(R) respecto del modo VVI(R) ha sido demostrada en varios estudios, tanto prospectivos como retrospectivos<sup>(3,4)</sup> (**Tabla 2**). Además de una menor incidencia de fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares y tromboembolismo que se puede concluir de estos

**Tabla 2. Principales estudios comparativos entre AAI y VVI**

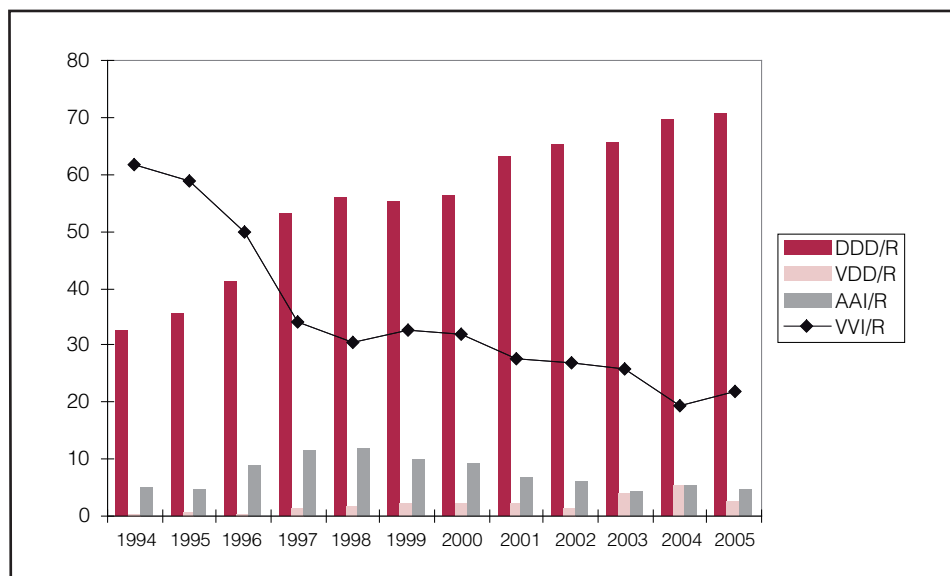
| Estudio                       | Pacientes | Objetivo  | Resultados   |
|-------------------------------|-----------|---|--|
| Andersen, 1997 <sup>(3)</sup> | 225       | Mortalidad, tromboembolia, fibrilación auricular        | Menor incidencia de todos los parámetros clínicos en el grupo AAI                        |
| Mattioli, 1998 <sup>(4)</sup> | 210       | Ictus   | Menor incidencia de ictus en grupo AAI   |
| CTOPP, 2000 <sup>(5)</sup>    | 2.568     | Ictus, mortalidad cardiovascular, fibrilación auricular | No diferencias significativas en ictus y mortalidad. Menor incidencia de FA en grupo AAI |

estudios, sabemos por otro lado que una estimulación prolongada en ápex de ventrículo derecho comporta un deterioro de la función sistólica ventricular izquierda y un aumento del número de hospitalizaciones debido a insuficiencia cardíaca, sobre todo en pacientes con disfunción previa (*MOST, DAVID*)<sup>(5,6)</sup>.

Debería, por tanto, sorprendernos que, a pesar de la evidencia a favor de la estimulación auricular en la ENS, el porcentaje de dicha estimulación sobre el total sea mínimo. Esto parece deberse a que, en determinadas ocasiones, y probablemente de forma más frecuente cuando nos encontramos ante pacientes de mayor edad, tengamos en mente los problemas que podrían ocasionarnos una posible progresión a bloqueo auriculoventricular (BAV). Ello explicaría el alto número de implantes de dispositivos unicamerales ventriculares (VVI), sobre todo en pacientes mayores de 80 años. Sin embargo, desde un punto de vista coste-efectivo, deberíamos tener en cuenta el coste que implica la mayor necesidad de atención a estos pacientes, debido al mayor número de hospitalizaciones, a un posible desarrollo de síndrome de marcapasos o al mayor índice de agotamiento de estos dispositivos comparado con la estimulación auricular exclusiva.

Tampoco la presencia de fibrilación o flúter auriculares paroxísticos deben contraindicar la estimulación auricular exclusiva. Estas arritmias auriculares son relativamente frecuentes en la ENS, debido a la propia enfermedad (síndrome bradicardia-taquicardia), a la presencia de una bradicardia mantenida o a hipertonía vagal. Además, este subgrupo de pacientes suelen presentar edades avanzadas en las que la prevalencia de fibrilación o flúter auricular son altas. Sin embargo, la propia estimulación auricular se ha demostrado que puede prevenir las recurrencias y el porcentaje de pacientes que evolucionan a fibrilación auricular crónica es bajo, aunque esto no implica que precisen estimulación ventricular antibradicardia<sup>(3)</sup>.

Teniendo en cuenta el efecto deletéreo de la estimulación ventricular prolongada respecto a la estimulación "fisiológica" que proporciona la estimulación auricular, únicamente deberíamos plantearnos la estimulación VVI(R) en pacientes que vayan a precisar estimulación ventricular muy ocasional debida a pausas sinusales y en los que exista sospecha (como veremos más adelante) de una posible evo-



**Figura 2.** Evolución en los modos de estimulación en ENS. BNDM 1994-2005<sup>(7)</sup>.

lución a BAV, en los que probablemente la evolución sea similar con marcapasos ventricular o doble cámara.

### AAI(R) frente a DDD(R)

De los datos obtenidos del Registro Español de Marcapasos (BNDM)<sup>(7)</sup> se deduce que el modo de estimulación preferido en la ENS es el DDDR, con una prevalencia cercana al 70% (**Figura 2**). Al mismo tiempo, desde 1994 se ha producido un aumento progresivo de los implantes de marcapasos bicamerales DDD(R) y una disminución importante del número de marcapasos VVI(R). Se observa, además, que el número de implantaciones de marcapasos auriculares AAI(R) ha constituido una proporción mínima del total, siendo en el último registro de aproximadamente un 6%.

Se ha comentado en el apartado anterior las claras desventajas de la estimulación VVI(R) en la ENS. En cuanto a la estimulación DDD(R), debemos tener en cuenta la información obtenida de los diferentes estudios que se han llevado a cabo para comparar la estimulación auricular frente a la bicameral. Del subestudio MOST<sup>(4)</sup> se deduce que la estimulación ventricular que provoca el modo DDD(R) aumenta el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca, aumentando el número de ingresos por este motivo. Al mismo tiempo, se observa que la disminución del porcentaje de estimulación ventricular reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Lo mismo ocurre en cuanto al riesgo de desarrollo de fibrilación auricular.

Cabe destacar en este contexto el estudio realizado por Moriñigo *et al.*<sup>(8)</sup>, en el que se analiza de forma prospectiva durante un período de  $5,4 \pm 4,5$  años a un grupo de 160 pacientes con marcapasos AAI(R) debido a ENS. Estos autores observaron que el cambio a modo de estimulación VVI(R) o DDD(R) se realizó en un 1,2% anual. La incidencia de BAV de segundo o tercer grado fue del 0,7%. La incidencia de

**Tabla 3. Datos predictores de aparición de BAV en la ENS**


---

|   |
|---|
| Uso de fármacos antiarrítmicos o frenadores de la conducción AV   |
| Bloqueo de rama   |
| Bloqueo bifascicular  |
| PR > 220 ms (>250 en edad avanzada)   |
| QRS ancho   |
| P. Wenckebach < 120 lpm   |
| Síndrome bradicardia-taquicardia con taquiarritmias/FA de difícil control farmacológico (posibilidad de ablación del nodo AV) |
| FA paroxística con pausas > 2-3 seg   |

---

fibrilación auricular fue similar a la de otras publicaciones (3,7% anual), confirmando la idea de que la estimulación auricular previene la aparición y las recurrencias de dicha arritmia.

La estimulación DDD(R) presenta varias desventajas comparada con la estimulación AAI(R): mayor coste del dispositivo, mayor dificultad técnica, efecto deletéreo de la estimulación ventricular y tiempo desde el implante hasta ERI más corto<sup>(9)</sup>. Es verdad que ofrece la ventaja de proteger frente a la aparición de BAV pero, como hemos visto anteriormente, si se realiza una cuidadosa selección de los pacientes, esta posibilidad es muy baja. La **Tabla 3** recoge diversos factores que predicen qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollarlo. Por otro lado, debemos tener en cuenta que la implantación posterior de un electrodo ventricular en pacientes portadores de marcapasos AAI(R) es relativamente fácil desde un punto de vista técnico, y asumible desde un punto de vista coste-efectivo<sup>(10)</sup>. También se ha intentado minimizar el efecto adverso de la estimulación ventricular del modo DDD(R), manteniendo su protección frente al BAV mediante la programación de intervalos AV prolongados, aunque en algunos casos puede alterar la fisiología del ciclo cardíaco de forma importante, e incluso favorecer la aparición de un síndrome de marcapasos.

Se han planteado varias soluciones a este problema, como la disponibilidad de cambio automático de modo DDD a AAI o la mejoría de la técnica de implantación de electrodos de estimulación en VI. Sin embargo, mientras éstas u otras soluciones técnicas no se encuentren disponibles de una forma más rutinaria, podemos concluir que en la ENS con conducción AV preservada o baja probabilidad de aparición de alteraciones en la misma, el modo idóneo de estimulación debe ser el unicameral auricular AAI(R)<sup>(11)</sup>. En la actualidad, las distintas casas comerciales están ideando nuevos algoritmos para respetar al máximo el ritmo ventricular intrínseco del paciente.

### **ESTIMULACIÓN TRAS ABLACIÓN DEL NODO AURICULOVENTRICULAR**

La ablación con radiofrecuencia del nodo auriculoventricular (NAV) se viene realizando desde hace tiempo como una medida terapéutica eficaz en pacientes con arritmias auriculares (fundamentalmente fibrilación auricular) en los que el tratamiento farmacológico fracasa o no es tolerado. Sin embargo, su indicación ha disminuido

**Tabla 4. Complicaciones relacionadas con la estimulación tras ablación del NAV**

| Complicación           | Causa  | Tratamiento   |
|------------------------|--|---|
| Muerte súbita          | <i>Torsade de pointes</i><br>Bradicardia dependiente | Programación correcta   |
| Insuficiencia cardíaca | Empeoramiento de función ventricular                 | Selección adecuada (resincronización)<br>Seguimiento adecuado |
| Insuficiencia mitral   | Estimulación asincrónica                             | Selección adecuada (resincronización)<br>Seguimiento adecuado |

desde que se realiza ablación directa del sustrato arrítmico de la fibrilación auricular, fundamentalmente mediante el aislamiento de las venas pulmonares.

Se trata de una técnica relativamente sencilla y que se asocia en muchos casos a una gran mejoría de los síntomas e incluso de los parámetros de función sistólica ventricular si ésta está alterada previamente en pacientes con altas frecuencias ventriculares durante períodos prolongados (taquimiocardiopatía). Además, como se ha visto en series publicadas en la literatura, la mortalidad a largo plazo no se ve afectada en los pacientes sometidos a ablación del NAV comparados con los pacientes en los que se realiza un tratamiento estrictamente farmacológico<sup>(12)</sup>.

La técnica consiste fundamentalmente en la aplicación de radiofrecuencia sobre el NAV con el fin de provocar un BAV persistente en la gran mayoría de los casos, o la modificación de las propiedades de conducción del NAV. Para ello, y habitualmente con anterioridad al procedimiento, debemos implantar un marcapasos. En un principio la ablación del NAV se realizaba con un catéter de estimulación provisional en ápex de VD, pero se observó que se relacionaba con frecuentes complicaciones, de las que la más peligrosa era la aparición de asistolia derivada del desplazamiento del catéter de estimulación. Por ello, en la actualidad, se prefiere dejar pasar un tiempo prudencial entre la implantación del marcapasos y la ablación para minimizar estos problemas.

Durante el procedimiento, se debe programar el marcapasos en modo de estimulación VOO a 30-40 lpm, con el fin de evitar la inhibición por sobredetección del marcapasos durante la aplicación de radiofrecuencia. Tras el procedimiento, con una tasa de efectividad cercana al 100% en la mayoría de las series publicadas<sup>(13)</sup>, pueden surgir varias complicaciones relacionadas con la estimulación ventricular (**Tabla 4**):

### Muerte súbita

Tras la ablación del NAV, el mantenimiento de frecuencias cardíacas bajas tras un período de tiempo prolongado en las que éstas eran inadecuadamente altas puede provocar la aparición de una dispersión de la repolarización ventricular, que se traduce en un alargamiento del QT y de la mayor predisposición a desarrollar arritmias ventriculares del tipo de *torsade de pointes*<sup>(14)</sup>. Con el fin de evitar esta complicación, se debe programar el marcapasos a una frecuencia mínima de 80-90 lpm durante un período de al menos un mes tras la ablación.



## Insuficiencia cardíaca

Es sabido que la estimulación en ápex de VD, sobre todo cuando el tiempo de estimulación es mayor del 40% del total, puede asociarse a un remodelado ventricular perjudicial, empeorando la función ventricular<sup>(15)</sup>. Por lo tanto, en un subgrupo de pacientes la ablación del NAV puede asociarse a un empeoramiento de la clase funcional tras la realización de la misma. Hoy en día esto se soluciona, como vamos a ver, mediante la resincronización ventricular. Nosotros, en pacientes con disfunción sistólica previa en los que no sospechamos una taquimiocardiopatía como causa de la misma, implantamos directamente un marcapasos biventricular antes de realizar la ablación.

## Insuficiencia mitral

Se sabe que la estimulación ventricular asíncrona unicameral desde ápex del ventrículo derecho produce un cambio en la activación ventricular y de los músculos papilares que altera la tensión sobre los velos valvulares, llegando a producir un déficit de coaptación que puede provocar la aparición de insuficiencia mitral<sup>(16)</sup> o el agravamiento de una insuficiencia mitral preexistente. Por tanto, también en este caso se antoja crucial una adecuada selección del modo de estimulación tras la ablación del NAV y previo a ella.

## Selección del modo de estimulación tras ablación del NAV

En la mayoría de los pacientes, la estimulación ventricular VVI(R) en ápex de VD es el modo adecuado de estimulación tras la realización de la ablación del NAV, sobre todo si tenemos en cuenta que la gran mayoría de los pacientes va a presentar una fibrilación auricular persistente o crónica.

### *Estimulación DDD(R)*

La estimulación auricular ha demostrado que puede reducir la aparición de crisis de fibrilación auricular. Sin embargo, esto se ha comprobado especialmente en el modo de estimulación auricular único (AAI(R)), mientras que en el modo DDD(R) este efecto se pierde cuanto más frecuente es la tasa de estimulación ventricular. Estos datos vienen apoyados por el estudio de Gillis *et al.*<sup>(17)</sup>, en el que se observó que no había diferencias en cuanto a la progresión a fibrilación auricular crónica en pacientes con estimulación auricular (DDD) respecto a los que no la presentaban (VDD), tras la ablación del NAV.

Por tanto, no se considera adecuado el modo DDD(R) tras la ablación del NAV de cara a prevenir las crisis de fibrilación auricular y solamente tendría cabida en los rarísimos casos en los que el paciente se encuentre la mayor parte del tiempo en ritmo sinusal.

### *Estimulación biventricular*

Como hemos visto anteriormente, la estimulación en ápex de VD se asocia a un efecto deletéreo sobre la función ventricular y a un empeoramiento de la regurgitación mitral. Este efecto se ha visto fundamentalmente en pacientes en los que previamente

te presentaban una función ventricular deprimida o regurgitación mitral. En el estudio PAVE, se aleatorizó a estimulación biventricular o univentricular en ápex de VD a pacientes tras ablación del NAV<sup>(18)</sup>. Tras un seguimiento de 6 meses, se observó una mayor tasa de preservación de la función ventricular y una mayor mejoría de los parámetros clínicos (clase funcional, test de 6 minutos) en los pacientes sometidos a estimulación biventricular. Además, se observó que este efecto era más notorio en pacientes que previamente se encontraban en clase funcional II y III de la NYHA.

En conclusión, el modo de estimulación adecuado tras la ablación del NAV es el VVI(R) en la mayoría de los casos. Sin embargo, en pacientes que presenten una función ventricular deprimida o regurgitación mitral significativa, sobre todo si se encuentran en clase funcional II-III, deberemos considerar la estimulación biventricular o realizar un seguimiento estrecho para reconocer el momento adecuado de actualizar el modo de estimulación a biventricular si previamente presentaba estimulación en VVI(R).

## ESTIMULACIÓN EN BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

La indicación de estimulación en bloqueo auriculoventricular está claramente establecida por las guías clínicas existentes. Una adecuada selección de los pacientes candidatos a estimulación va a suponer una gran mejoría clínica y del pronóstico de este grupo de pacientes. Sin embargo, a veces una incorrecta selección del modo de estimulación puede provocar que los pacientes no presenten el beneficio esperado tras la implantación del marcapasos. Esto es especialmente así en los pacientes en los que indiquemos la estimulación en modo VDD. En este modo de estimulación, frecuentemente indicado en el contexto de BAV, cobra gran importancia la presencia de una función sinusal normal y la adecuada detección de la misma para optimizar el efecto de la estimulación.

### Función sinusal normal

En presencia de una función sinusal normal, el modo de estimulación VDD realizará una estimulación ventricular tras la detección de una onda P detectada según el intervalo auriculoventricular programado, conservando la sincronía auriculoventricular. Sin embargo, en presencia de una función sinusal inadecuada, puede ocurrir que el marcapasos actúe la mayor parte del tiempo según el límite inferior de frecuencia, provocando la aparición de intolerancia al esfuerzo.

### Detección de onda P

Aun en presencia de una adecuada función sinusal, la incorrecta detección de la misma puede generar el mismo problema, y el marcapasos actuará según su límite inferior de frecuencia en modo VVI. Es importante ser cuidadoso en el implante y colocar el electrodo de forma que esta detección sea la mejor posible.

Existen, por tanto, diferentes características clínicas que nos pueden ayudar a detectar qué pacientes no se van a beneficiar del modo esperado con la estimulación VDD (**Tabla 5**)<sup>(19)</sup>.

**Tabla 5. Características clínicas desfavorables para la estimulación VDD**

| Función sinusal anormal  | Detección inadecuada   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia en reposo &lt; 55 lpm</li> <li>• Ausencia de FC &gt; 100 lpm en Holter</li> <li>• Índice de respuesta cronotrópica &lt; 80%</li> <li>• Frecuencia máxima en ergometría &lt; 85% de FMT</li> <li>• Respuesta al test de atropina &lt; 100 lpm</li> <li>• Uso de fármacos cronotrópicos negativos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomegalia</li> <li>• Insuficiencia tricuspídea severa</li> <li>• Dilatación AD</li> <li>• Diámetro AD-ápex VD &gt; 80 mm</li> </ul> |

**Tabla 6. Modo de estimulación en BAV**

|   |     |
|---|-----|
| Función sinusal normal                      | VDD |
| Función sinusal anormal                     | DDD |
| Detección auricular adecuada probable       | VDD |
| Detección auricular adecuada improbable     | DDD |
| Arritmias auriculares persistentes/crónicas | VVI |
| Arritmias auriculares paroxísticas          | DDD |

En definitiva, podemos concluir que el modo de estimulación VDD es el indicado en pacientes con BAV en presencia de función sinusal normal o con perfil favorable para su adecuada detección, valorando la estimulación en DDD para el resto de los casos que no presenten fibrilación auricular o taquiarritmias auriculares persistentes, en los que estaría indicada la estimulación VVI(R) (**Tabla 6**).

## ESTIMULACIÓN EN SÍNCOPE NEUROCARDIOGÉNICO

El síncope neurocardiogénico, también conocido como síncope vasovagal o vasodepresor, es un trastorno mediado a través del sistema nervioso y su importancia radica sobre todo en dos aspectos: su alta frecuencia de presentación en la práctica clínica y la dificultad para alcanzar un tratamiento óptimo en muchos pacientes. En la patogénesis de este tipo de síncope participan mecanismos neurógenos (reflejo autonómico y de Bezold-Jarisch) y mecanismos bioquímicos endógenos (relacionados con receptores de serotonina a nivel central)<sup>(20)</sup>.

Se han objetivado tres tipos de respuesta en el síncope neurocardiogénico: vasodepresora, cardioinhibitoria y mixta. La respuesta vasodepresora se debe a una disminución de la actividad simpática que produce hipotensión. La respuesta cardioinhibitoria se debe a una hiperactividad parasimpática, pudiéndose manifestar como pausas sinusales, bradicardia sinusal, prolongación del PR y hasta bloqueo auriculoventricular avanzado. Se debe tener en cuenta que en mismo paciente pueden producirse los tres

**Tabla 7. Síncope neurocardiogénico de “alto riesgo”**

|  |
|--|
| Frecuencia (>5/año) que produce un deterioro de la calidad de vida inaceptable |
| Atípico (sin pródromos), con alta probabilidad de traumatismo grave            |
| Ocurre en situaciones de alto riesgo   |

**Tabla 8. Principales estudios sobre estimulación en síncope neurocardiogénico**

| Estudio                 | Método             | Resultado  |
|-------------------------|--------------------|--|
| VPS <sup>(22)</sup>     | DDD vs. placebo    | Interrupción temprana. Menor incidencia de síncope y mayor tiempo hasta recurrencia en grupo de marcapasos |
| VASIS <sup>(23)</sup>   | DDD vs. placebo    | Resultados similares a VPS   |
| SYDIT <sup>(24)</sup>   | DDD vs. metoprolol | Mayor eficacia en prevención de síncope en grupo marcapasos  |
| VPS II <sup>(25)</sup>  | DDD ON vs. OFF     | Tendencia no significativa a favor de marcapasos   |
| SYNPACE <sup>(26)</sup> | DDD ON vs. OFF     | Diferencias no significativas  |

tipos de respuesta. Parece que el mecanismo más frecuente es la respuesta cardioinhibitoria, como se ha demostrado en algunos estudios apoyados en registros de Holter implantable, en los que se observó que la alteración del ritmo más frecuentemente observada fue la aparición de pausas prolongadas debidas a paro sinusal, precedidas de bradicardia progresiva o taquicardia que progresa a bradicardia durante varios minutos antes de producirse el episodio sincopal<sup>(21)</sup>. Debido sobre todo a este tipo de respuesta (cardioinhibitoria), se ha otorgado gran importancia al estudio de la aplicación de la terapia de estimulación cardíaca en el síncope neurocardiogénico.

En el tratamiento del síndrome neurocardiogénico debemos tener en cuenta aspectos relacionados con la frecuencia de aparición de los episodios y las características del mismo. Un episodio aislado probablemente no requiera ningún tratamiento específico. Ante episodios recurrentes, podremos adoptar medidas que van desde la educación situacional y tranquilización hasta maniobras físicas y, finalmente, el tratamiento farmacológico (betabloqueantes, mineralocorticoides, vasoconstrictores o inhibidores de la recaptación de serotonina). El mayor problema a la hora de decidir otros tratamientos se presenta en un subgrupo de pacientes que pueden presentar características de “alto riesgo” (**Tabla 7**). En estos pacientes se podría plantear el tratamiento con marcapasos, pero la dificultad radica en identificar aquellos que realmente se podrían beneficiar de dicha terapia.

Se han realizado cinco estudios importantes<sup>(22-26)</sup> en los que se valora la efectividad del tratamiento con marcapasos en el síndrome neurocardiogénico (**Tabla 8**). De ellos, tres han encontrado beneficio en la estimulación, mientras que los otros dos han demostrado un beneficio muy limitado o no significativo. Sin embargo, en algunos de estos estudios no se ha considerado el posible efecto placebo de la implantación del

dispositivo, al no realizarse implantación (grupo ON vs. OFF) en ambos grupos. También se han criticado los criterios de inclusión de dichos estudios.

Es básico identificar a los pacientes que desarrollan una respuesta puramente cardioinhibitoria, puesto que van a ser éstos los que potencialmente se van a beneficiar del tratamiento con marcapasos. Hay que tener en cuenta que la respuesta observada durante la realización de la prueba en mesa basculante tiene una pobre correlación con la respuesta documentada durante los episodios espontáneos registrados con Holter implantable<sup>(21)</sup>.

Por tanto, y ante la controvertida evidencia existente actualmente, deberíamos plantearnos la indicación de marcapasos (bicameral –DDD–) en pacientes con síncope neurocardiogénico con perfil de alto riesgo en los que hayan fracasado otras medidas terapéuticas y tras identificar correctamente a aquellos con una respuesta puramente cardioinhibitoria, lo que en muchas ocasiones requeriría el estudio con Holter implantable. La mejora tanto en la selección de los candidatos y en los algoritmos de estimulación probablemente suponga un gran avance en los resultados del tratamiento de este grupo de pacientes.

## ESTIMULACIÓN EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética que produce una inadecuada hipertrofia del ventrículo izquierdo. En un subgrupo de estos pacientes, la extensión y la localización de la hipertrofia puede causar además obstrucción al flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo que se denomina miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO). Estos pacientes pueden presentar una gran variedad de síntomas, como presíncope, síncope, disnea, fatiga e incluso muerte súbita. El tratamiento de estos pacientes se centra en cuatro aspectos fundamentales: tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico, ablación septal percutánea y estimulación bicameral (DDD).

La estimulación bicameral (DDD) se introdujo a principio de los noventa como una alternativa a la cirugía septal en pacientes con MHO para el alivio sintomático y la reducción de los gradientes del tracto de salida ventricular. Esto se fundamentaba en la asincronía que genera la estimulación en ápex de VD, que contrarresta el efecto Venturi en el tracto de salida ventricular causante del movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (SAM) y el consiguiente gradiente dinámico intraventricular. Sin embargo, los primeros datos a favor de la estimulación en pacientes con MHO refractaria al tratamiento médico provenían de estudios observacionales o estudios aleatorizados pequeños<sup>(27-29)</sup>.

Posteriormente, se han publicado datos provenientes de estudios aleatorizados multicéntricos, en los que se ha visto una reducción de los gradientes obstructivos en sólo la mitad de los pacientes, no observándose además ningún efecto sobre la capacidad de ejercicio<sup>(30)</sup>.

El único espectro clínico donde la estimulación cardíaca se podría considerar como el tratamiento no farmacológico de entrada podría ser en pacientes de edad avanzada con hipertrofia moderada y que tuvieran contraindicación absoluta o relativa a la cirugía o la ablación septal percutánea, debido a alteraciones de la anatomía septal o mitral o debido a la presencia de comorbilidad importante. En estos casos debemos

**Tabla 9. Estimulación en miocardiopatía hipertrófica. ACC/AHA/NASPE 20022****Clase I**

1. Indicaciones para ENS o BAV convencionales. (Nivel de evidencia: C)

**Clase IIa**

Ninguna

**Clase IIb**

1. MH sintomática, refractaria al tratamiento médico, con obstrucción en tracto de salida basal o tras provocación significativo. (Nivel de evidencia: A)

**Clase III**

1. Pacientes asintomáticos o controlados con tratamiento médico
2. Pacientes sintomáticos sin evidencia de obstrucción en tracto de salida ventricular

prestar gran atención a la adecuada programación del intervalo auriculoventricular (IAV). Si el IAV programado es demasiado largo, la mayor parte del ventrículo será activado desde el sistema intrínseco de conducción, perdiendo el efecto de asincronía de la estimulación. Por el contrario, un IAV demasiado corto puede provocar la contracción ventricular al mismo tiempo que la auricular, aumentando el gradiente intra-ventricular preexistente o generando un síndrome de marcapasos.

En conclusión, salvo en un grupo reducido de pacientes, el tratamiento mediante estimulación cardíaca para la MHO refractaria al tratamiento médico no debería constituir la primera elección (**Tabla 9**), optando en primer lugar por el tratamiento quirúrgico o la ablación percutánea según la disponibilidad o experiencia de cada centro. En el grupo de pacientes en los que se decida el tratamiento mediante estimulación, el modo de elección sería el DDD; se ha de prestar gran atención a una adecuada programación del IAV, que para ello puede requerir una optimización del retraso de la conducción AV, mediante tratamiento farmacológico o ablación con radiofrecuencia del nodo auriculoventricular.

## MARCAPASOS TRAS CIRUGÍA CARDÍACA

No es infrecuente la aparición de bradiarritmias durante el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía valvular o *by-pass* aortocoronario. En muchas ocasiones, estos pacientes van a requerir la estimulación mediante un marcapasos transitorio a través de electrodos situados durante la cirugía en el epicardio. Varias etiologías han sido identificadas, como la hipotermia, alteraciones metabólicas, edema perinodal (sobre todo en cirugía valvular aórtica) o isquemia miocárdica. Estas situaciones pueden ser transitorias, así como las alteraciones del ritmo causadas por ellas y en caso de remitir lo suelen hacer antes del séptimo día del postoperatorio. También se han señalado varios factores de riesgo predisponentes a la aparición de bradiarritmias y a la necesidad de marcapasos permanente en el postoperatorio (**Tabla 10**)<sup>(31)</sup>. Es por ello que puede resultar de gran dificultad decidir la necesidad de marcapasos permanente en pacientes que han precisado de estimulación durante el postoperatorio precoz de cirugía cardíaca. De hecho, si nos remitimos a las guías publicadas, se considera la

**Tabla 10. Predictores de estimulación permanente tras cirugía cardíaca**

| Preoperatorios            | Intraoperatorios                                      |
|---------------------------|---|
| Edad > 70 años            | Tiempo de clampaje aórtico > 70 minutos               |
| Bloqueo de rama izquierda | Tiempo de <i>by-pass</i> cardiopulmonar > 120 minutos |
| Bloqueo de rama derecha   | Calcificación de anillo aórtico                       |
| Bloqueo bifascicular      | Tipo de solución cardioplégica                        |
| PR > 220 ms               |   |
| Cirugía valvular aórtica  |   |
| Cirugía multivalvular     |   |
| Cirugía valvular previa   |   |

indicación (clase I) de marcapasos en el bloqueo auriculoventricular postoperatorio, cuya recuperación no es esperable y no se recomienda (clase III) en algunos tipos de BAV que ocurren en este período postoperatorio, por ser transitorios, y probablemente basados en publicaciones que sugerían que la aparición de BAV precoz predecía la reaparición del mismo a largo plazo.

La implantación de marcapasos permanentes para el tratamiento de bradiarritmias tras cirugía cardíaca actualmente se realiza en el 0,8-6% de los pacientes, variando según el tipo de cirugía (mayor en cirugía valvular, sobre todo aórtica) y aumentando hasta un 9% en pacientes que se someten a reintervención valvular. De las publicaciones dedicadas a este respecto, cabe destacar el estudio de Glikson *et al.*, en el que se analizó de forma retrospectiva a 120 pacientes que requirieron la implantación de marcapasos permanente tras un período de menos de 40 días tras el procedimiento quirúrgico<sup>(32)</sup>. En éstos pacientes se analizó la dependencia de marcapasos en el seguimiento, definida como la aparición de al menos un episodio de estimulación continua (auricular o ventricular) cuando el límite inferior de frecuencia de estimulación se programaba a  $\leq 50$  lpm, cuando se producía estimulación ventricular tras un intervalo AV programado de 220 ms o se detectaba alteración del ritmo a frecuencia  $\leq 50$  lpm cuando el límite inferior de frecuencia se programaba aún más bajo. Las indicaciones para implantar el marcapasos en estos pacientes fueron variadas: BAV completo, disfunción sinusal definida como pausas mayores de 3 segundos o frecuencia sinusal en reposo menor de 50 lpm, ritmo nodal con frecuencia menor de 60 lpm, pausas mayores de 3 segundos sin mecanismo determinado, BAV Mobitz II, o Mobitz I con bloqueo de rama izquierda de nueva aparición. Durante un seguimiento de 41,2 meses (4 días-13,3 años) se observó dependencia de marcapasos en un 56% de los pacientes. La aparición de BAV completo en el postoperatorio fue el mayor predictor de dependencia de la estimulación a largo plazo, sobre todo en BAV con ritmo de escape con QRS ancho. La implantación de marcapasos se realizó en un plazo de  $9,9 \pm 7,8$  días en BAV con QRS estrecho y de  $6,4 \pm 3,7$  días en BAV con QRS ancho. Cabe destacar que el porcentaje de pacientes en los que el BAV se había resuelto antes de implantar el marcapasos fue de aproximadamente el 40% en ambos grupos y ocurrió en un período de  $8,8 \pm 6,3$  días tras la intervención. Se comprobó que la dependencia de marcapasos posterior se producía en un 70,3 y 82,4% en pacientes con BAV completo y QRS estrecho y ancho, respectivamente. Cuando el BAV era transitorio, la tasa

de dependencia era del 54%, y del 86,7% cuando se analizaban ambos grupos (QRS ancho y estrecho) conjuntamente. Estos datos concuerdan con los derivados de otras publicaciones, que señalan al BAV completo postoperatorio como el mayor predictor de necesidad de estimulación definitiva en el seguimiento.

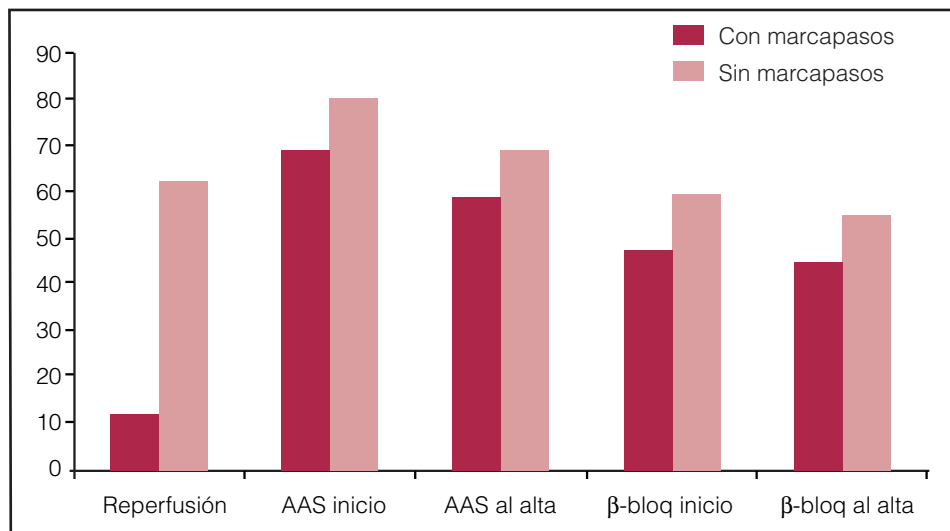
Por tanto, y ante los datos disponibles hasta el momento sobre riesgo y beneficio, debemos considerar la indicación de marcapasos definitivo en pacientes que desarrollen BAV completo tras cirugía cardíaca, cuando éste permanezca más allá de las primeras horas del postoperatorio, sobre todo si se asocia a factores de riesgo preexistentes, como los detallados anteriormente, y no se encuentra una causa subyacente potencialmente reversible. En este caso, se debería realizar la implantación del marcapasos definitivo en los primeros días (antes de sexto o séptimo) del postoperatorio, no siendo adecuado demorar más allá de este tiempo el procedimiento que, teniendo que permanecer bajo estimulación provisional, podría retrasar la movilización del paciente y favorecer la aparición de complicaciones potencialmente graves como la trombo-sis venosa profunda, embolismo pulmonar o neumonía. La indicación en otros tipos de bradiarritmias probablemente necesite de más estudios para establecer una aproximación terapéutica idónea.

## DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO EN PRESENCIA DE RITMO DE MARCAPASOS

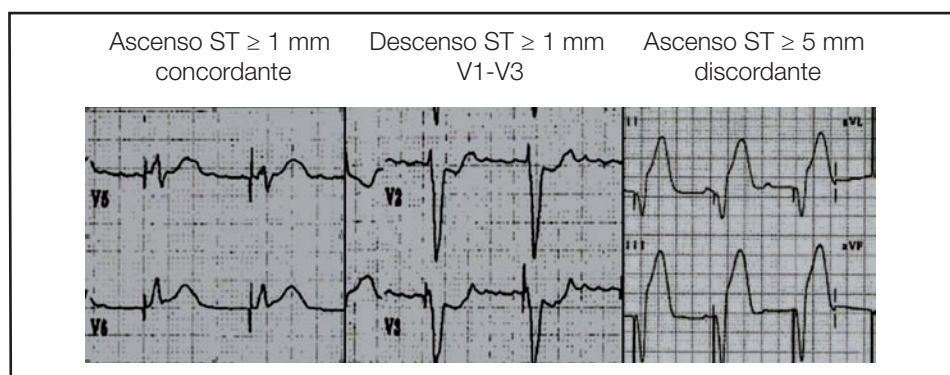
Una de las situaciones más difíciles a las que se tiene que enfrentar el cardiólogo clínico es, sin duda, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes que se presentan con ritmo de marcapasos en el ECG. La alteración de ambas fases, inicial y tardía, de la despolarización ventricular de forma similar a la provocada por la presencia de bloqueo de rama izquierda (BRIHH) conocido dificulta enormemente el reconocimiento precoz de la presencia de IAM en este grupo de pacientes, lo que lleva en la mayoría de las ocasiones a realizar el diagnóstico mediante otros métodos, fundamentalmente la realización de un ecocardiograma. No obstante, la interpretación del ecocardiograma en estas situaciones puede también entrañar gran dificultad en algunas ocasiones, fundamentalmente debido a la alteración de la contractilidad que provoca la propia estimulación por el marcapasos. Otras opciones diagnósticas planteadas han sido las encaminadas a favorecer la aparición del ritmo intrínseco del paciente, bien programando el marcapasos a una frecuencia de estimulación baja, bien favoreciendo la conducción mediante fármacos (atropina). Sin embargo, ambas maniobras pueden ocasionar una mala tolerancia hemodinámica por el riesgo de producir hipotensión o favorecer la aparición de taquiarritmias, respectivamente.

En el estudio retrospectivo de Rathore *et al.*<sup>(33)</sup> se analizaron las características, el tratamiento y el pronóstico de pacientes con IAM que presentaban ritmo de marcapasos en el ECG inicial. Tras analizar a un grupo amplio de pacientes (más de 100.000), observaron que, en el subgrupo de pacientes con ritmo de marcapasos, el tratamiento difería significativamente respecto de los pacientes con otro tipo de ritmo y, además, presentaban un peor pronóstico tanto a corto como a largo plazo (**Figura 3**). Se observó que la proporción de pacientes con IAM y ritmo de marcapasos que recibían tratamiento con AAS, betabloqueantes y, sobre todo, tratamiento de





**Figura 3.** Tratamiento en pacientes con IAM y ritmo de marcapasos<sup>(33)</sup>.



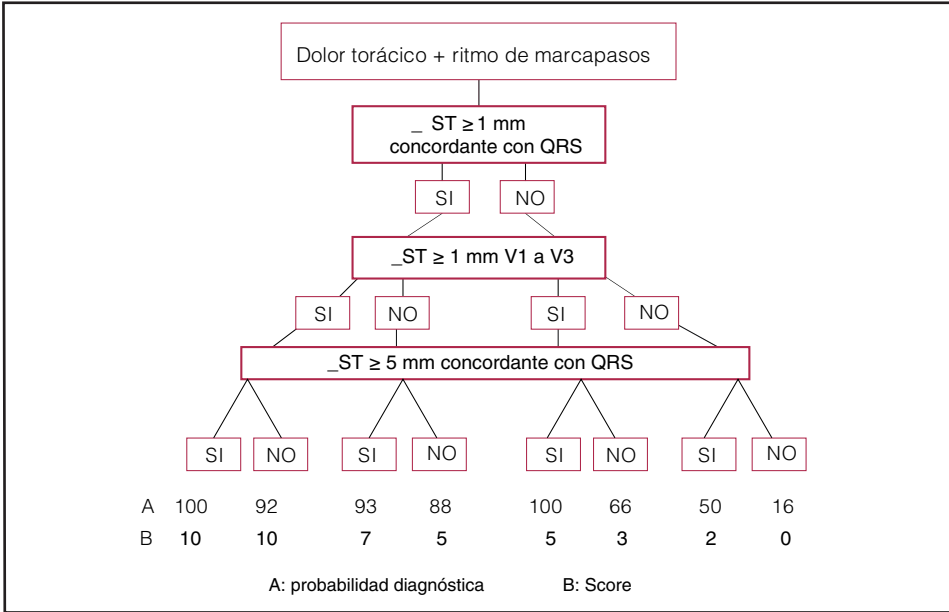
**Figura 4.** Criterios electrocardiográficos.

reperusión (trombólisis) era significativamente menor, de lo que se puede deducir que en una parte amplia de este grupo de pacientes el diagnóstico de IAM se realiza fuera de las primeras horas, cuando el tratamiento trombolítico está indicado.

Se han realizado varios estudios con el objeto de analizar qué criterios electrocardiográficos podrían tener validez a la hora de diagnosticar precozmente la presencia de IAM en pacientes con ritmo de marcapasos. De forma similar a los realizados en el contexto de IAM y BRIHH, Sgarbossa *et al.*<sup>(34)</sup> realizaron un análisis electrocardiográfico de los pacientes incluidos en el estudio *GUSTO-1* y llegaron a la selección de tres criterios electrocardiográficos que podrían ser de utilidad para reconocer la presencia de IAM en presencia de ritmo de marcapasos (**Figura 4**). Se les otorga un sistema de puntuación según su presencia o ausencia en el ECG (**Tabla 11**)<sup>(14)</sup>. Del mismo modo, según la presencia de uno o varios de estos criterios, se ha propuesto un diagrama de flujo en el que se puede estimar la probabili-

**Tabla 11. Score electrocardiográfico. Sgarbossa et al.<sup>(34)</sup>**

| Criterio   | Puntuación |
|--|------------|
| Ascenso ST $\geq 1$ mm concordante con QRS en cualquier derivación | 5          |
| Descenso ST $\geq 1$ mm en V1 a V3                                 | 3          |
| Ascenso ST $\geq 5$ mm discordante con QRS (QS/rS)                 | 2          |

**Figura 5. Diagnóstico electrocardiográfico de IAM en presencia de marcapasos<sup>(35)</sup>.**

dad de IAM según el análisis electrocardiográfico y el score asignado a éste (**Figura 5**)<sup>(34)</sup>.

Estos criterios han demostrado tener una alta especificidad, pero al mismo tiempo una sensibilidad más bien baja. Los estudios realizados posteriormente han venido a confirmar estos datos, con altos valores de especificidad (97-100 %) y unos valores de sensibilidad muy variables (17-79 %)<sup>(35)</sup>.

Por tanto, debido a la baja sensibilidad de estos criterios, la primera aproximación diagnóstica deberá ser realizada con otros métodos (fundamentalmente la ecocardiografía). Sin embargo, debido a su alta especificidad, si están presentes, pueden ser de gran ayuda a la hora de realizar un diagnóstico precoz de IAM en pacientes que se presentan con ritmo de marcapasos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez R, Montuela J, Pascual T, Bardají Ruiz A, Molinero de Miguel E. Guía de práctica clínica en marcapasos. Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2000; 53: 947-66.

2. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/NASPE committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation*. 2002; 106: 2145.
3. Andersen HR, Cosedis JN, Thomsen PL, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1997; 350: 1210-6.
4. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G. Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. *Eur Heart J*. 1998; 19: 282-6.
5. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1854-62.
6. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. The dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA*. 2002; 288: 3115-23.
7. Banco Nacional de Datos de Marcapasos. [www.marcapasossec.org](http://www.marcapasossec.org).
8. Moriñigo JL, Arribas A, Ledesma C, Sánchez PL, Martín F, Martín Luengo C. Seguridad y eficacia clínica de la estimulación con el modo AAI en la disfunción del nodo sinusal: seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 1267-72.
9. García Calabozo R. Modo de estimulación de la enfermedad del nódulo sinusal: AAI frente a DDD. En: Moro C, Hernández-Madrid A. Estimulación cardiaca, desfibrilación y resincronización. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2006. p. 111-21.
10. Rinfret S, Cohen D, Lamas G, Fleischmann K, Weinstein M, Orav J, et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2005; 111: 165-72.
11. Morgan M. Basics of cardiac pacing: Selection and mode choice. *Heart*. 2006; 92: 850-4.
12. Ozcan, C, Jahangir, A, Friedman, PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1043.
13. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Circulation*. 2000; 101: 1138.
14. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Hayes DL, Munger TM, Rea RF, et al. Sudden death after radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 105.
15. Vernooy, K, Dijkman, B, Cheriex, EC, Prinzen FW, Crijns HJ. Ventricular remodeling during long-term right ventricular pacing following his bundle ablation. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1223.
16. Anguera I, Brugada J, Brugada P, Mont L, Valentino M, Aguinaga L, et al. Deterioro hemodinámica en pacientes sometidos a ablación del nodo auriculoventricular. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51: 307-13.
17. Gillis AM, Connolly SJ, Lacombe P, Philippon F, Dubuc M, Kerr CR, et al. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The Atrial Pacing Peri-ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (PA (3) Study Investigators. *Circulation*. 2000; 102: 736.

18. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2005; 16: 1160.
19. Hunxiker P, Buser P, Psisterer M, Burkart F, Osswald S. Predictors of loss atrioventricular synchrony in single lead VDD pacing. *Heart.* 1998; 80: 390-92.
20. Mosqueda-García R, Furlan R, Tank J, Fernández-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation.* 2000; 102: 2898.
21. Moya A, Brignole M, Menozzi C, García-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation.* 2001; 104: 1261.
22. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M; Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 16.
23. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, et al.; Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1999; 99: 1452.
24. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation.* 2001; 104: 52.
25. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 2224.
26. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J.* 2004; 25: 1741.
27. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicenter clinical experience. *Heart.* 1996; 75: 44-9.
28. Erwin JP, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 173-80.
29. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 435-41.
30. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS; M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation.* 1999; 99: 2927.
31. Koplan BA, Stevenson WG, Epstein LM, Aranki SF, Maisel WH. Development and validation of a simple risk score to predict the need for permanent pacing after cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 795-801.
32. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1309.

33. Rathore S, Weinfurt K, Gersh B, Oetgen W, Schulman K, Sollomon A. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 644-51.
34. Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB, Wagner GS. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. GUSTO-I Investigators. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 423-4.
35. Sadr-Ameli M, Safarpour F, Oraii S. *Iranian Heart Journal.* 2001; 2: 23-7.

## Decisiones ante el paciente de edad avanzada

M. Martínez Sellés<sup>1</sup>, C. Bañuelos de Lucas<sup>2</sup>, P. Pedreros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>2</sup> Unidad de Cardiología Intervencionista. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

### DECISIONES ANTE EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

#### Epidemiología y fisiopatología

La insuficiencia cardíaca (IC) es un trastorno clínico frecuente que se ha convertido en un problema de salud pública de primera magnitud, ya que la prevalencia, incidencia y mortalidad de la IC sigue en aumento, sobre todo en los ancianos<sup>(1)</sup>. El envejecimiento progresivo de la población y el aumento de supervivencia de los pacientes con cardiopatía e hipertensión arterial están provocando un enorme incremento de la prevalencia de IC en la llamada tercera edad. La IC es el diagnóstico más frecuente al alta en pacientes mayores de 65 años tanto en Estados Unidos como en Europa<sup>(1-5)</sup>. De todos los pacientes hospitalizados por IC al menos tres cuartos tienen más de 65 años y la mitad más de 75<sup>(2)</sup>. De notar que en los pacientes ancianos aumenta el porcentaje de casos de IC con función sistólica conservada superando el 50% y llegando incluso al 75% en las mujeres de edad avanzada<sup>(3)</sup>. Aunque frecuentemente se usan de forma indistinta los términos de IC con fracción de eyección normal e IC con disfunción diastólica, no existen evidencias de que la mayoría de los pacientes con IC y fracción de eyección normal, la forma de IC más frecuente en el anciano, tengan disfunción diastólica. Es más, los pocos estudios que se han realizado no han encontrado una relación entre IC con fracción de eyección normal y disfunción diastólica. Los motivos por los que se produce IC con fracción de eyección normal sin disfunción diastólica son desconocidos, pero incluirían una combinación de rigidez vascular y ventricular, así como eventos isquémicos transitorios. Muchos de los cambios morfológicos y fisiológicos que se producen durante el envejecimiento (**Tabla 1**) son similares a las alteraciones patológicas de los enfermos

**Tabla 1. Principales cambios cardíacos durante el envejecimiento**

| Cambios morfológicos                      | Cambios funcionales                                |
|---|--|
| ↑ grosor ventrículo izquierdo             | ↑ poscarga y ↓ precarga                            |
| ↓ número de miocitos y ↑ tamaño           | ↓ diástole (↓ fase de llenado rápido)              |
| Calcificaciones mitral y aórtica          | ↓ perfusión coronaria                              |
| Degeneración mixoide mitral y tricuspídea | ↑ participación de aurícula en llenado ventricular |
| ↑ áreas de fibrosis (microinfartos)       | ↓ Frecuencia cardíaca máxima                       |
| ↑ colágeno intersticial                   | ↓ consumo máximo de O <sub>2</sub>                 |
| Depósitos de tejido amiloide              | ↓ respuesta barorreceptora                         |
| ↓ número de células sinusales             | ↑ catecolaminas, PAN y BNP                         |
| ↓ receptores adrenérgicos                 | ↓ renina, angiotensina y aldosterona               |

PAN: péptido atrial natriurético; BNP: péptido natriurético tipo B.

con IC. Estos cambios hacen que el umbral que presentan los ancianos para el desarrollo del síndrome de IC sea más bajo<sup>(1)</sup>. Por ello, la incidencia de factores desencadenantes es alta en el anciano. Esto se debe a que su corazón es particularmente susceptible a infecciones, fibrilación auricular, anemia, alteraciones dietéticas e incumplimiento terapéutico. Algunos de estos factores, que no supondrían cambios significativos en la situación clínica de pacientes más jóvenes, pueden desencadenar de forma rápida una IC en el anciano.

En los últimos años, al menos en parte fruto del mejor diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica podría estar convirtiéndose en la etiología más frecuente de la IC. Se ha estimado que está presente en al menos el 60-65% de los pacientes. Sin embargo, es importante resaltar que la IC del anciano es frecuentemente multifactorial e intervienen varias etiologías. Esto es lógico, ya que la IC es el resultado final común de múltiples procesos patológicos que provocan disfunción cardíaca, constituyendo un síndrome que resulta de una serie de factores de riesgo o marcadores de predisposición para su aparición, sin una relación directa o dependiente con esta aparición, es decir, sin ser causas necesarias para que se desarrolle la IC. La edad es el principal factor de riesgo para IC<sup>(1)</sup>, otros factores de riesgo son la hipertensión arterial/hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica/enfermedad vascular, diabetes, obesidad, insuficiencia renal, fibrilación auricular, valvulopatías, etilismo, etc. Sería, por tanto, un error considerar a uno de ellos como la única causa de la IC. Sin embargo, tanto la práctica clínica como la literatura nos muestran múltiples ejemplos de pacientes con IC o miocardiopatía clasificados de isquémica, hipertensiva, alcohólica, etc. Muchos estudios realizan esta clasificación de forma escalonada: si el paciente tiene enfermedad coronaria, se asume que ésta es la “causa” de la IC. Si presenta enfermedad coronaria y, además, sufre alcoholismo se le incluye en el grupo de IC isquémica, sólo incluyendo en el grupo de “causa” alcohólica los pacientes que no tienen ninguna de las “causas” de los escalones previos. En el caso de que ésta no sea la “etiología”, se pasa al segundo escalón, por ejemplo hipertensión, y así sucesivamente. Evidentemente, no existen bases fisiopatológicas para este escalonamiento de etiologías. Este abordaje tiene varios

problemas: 1) hablar de un solo factor es difícil, ya que en muchos pacientes, sobre todo en los ancianos, coinciden varios y es frecuente encontrar, por ejemplo, pacientes hipertensos, diabéticos, con fibrilación auricular y que, además, sufren un infarto agudo de miocardio; 2) la variabilidad de frecuencia de aparición de la cardiopatía isquémica como causa de IC se debe no sólo a la distinta población de los estudios, sino también a los criterios que se usaron para diagnosticar la enfermedad coronaria. Por ejemplo, aunque la enfermedad coronaria sea enfermedad de un vaso de escaso desarrollo o se diagnostique basándose únicamente en la sintomatología en muchos estudios, se asume que es la causa de la IC; 3) en alrededor de un tercio de los casos, no se puede aclarar la “etiología” de la IC, clasificándose a los pacientes cómo IC/miocardopatía idiopática; 4) se cambia este diagnóstico por el de cardiopatía hipertensiva si existen cifras elevadas de tensión arterial. Teniendo en cuenta que más del 40% de los mayores de 65 años son hipertensos, se pueden entender las limitaciones de esta metodología; 5) es importante referir que los ancianos con historia de hipertensión previa pueden ser normotensos en el momento de presentar IC, lo que dificulta aún más la clasificación etiológica; 6) algunas patologías como la fibrilación auricular, también muy frecuente en la edad avanzada, pueden ser tanto causa (taquimiocardiopatía) como consecuencia de IC, y 7) la diabetes mellitus no se incluye como causa en la mayoría de los estudios, pese a que incrementa el riesgo de IC, tanto a través de mecanismos indirectos –asociación con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemias– como directamente, ya que puede producir miocardopatía diabética, en relación con microangiopatía miocárdica. En el estudio Framingham, la diabetes aumentó el riesgo de padecer IC entre 2 y 7 veces, lo que sugiere un aumento independiente de la enfermedad coronaria.

## Diagnóstico

El espectro sintomatológico de la IC es muy variable y las manifestaciones clínicas se verán influidas en gran medida por la edad. La clínica tiene una especificidad muy baja para el diagnóstico de IC, especialmente en el caso del anciano<sup>(1)</sup>. Los síntomas y signos son comunes con otras patologías frecuentes en la edad avanzada y los síntomas cerebrales son frecuentes en el anciano. Aunque las manifestaciones clínicas son importantes a la hora de sospechar la presencia de IC, debido a su bajo valor predictivo positivo, la sospecha clínica se debe confirmar con pruebas complementarias objetivas. La radiografía de tórax permite estudiar la presencia de cardiomegalia y de redistribución venosa asociada a edema intersticial y/o alveolar, y permite descartar patología pulmonar, como diagnóstico diferencial o como causa precipitante de IC. El péptido natriurético cerebral o tipo B (BNP) y, sobre todo, su precursor (pro-BNP) ha demostrado una alta sensibilidad y es ya parte de la base del diagnóstico inicial de IC o disfunción ventricular asintomática. Sin embargo, los niveles de BNP y pro-BNP se incrementan con la edad y, además, en situaciones de IC con fracción de eyección normal, que son las más frecuentes en los ancianos, la elevación de estos marcadores es más discreta, con importante solapamiento en los niveles de BNP entre estos pacientes e individuos sin IC. Hasta un 30% de los pacientes con IC tienen unos niveles de BNP normales. Además, el BNP también se eleva en individuos con disnea de otra etiología, como pueda ser el tromboembolismo pulmonar. Por todo ello el papel del BNP en el diagnóstico de la IC, especialmente de la IC con FEVI normal del anciano es limitado, no debiendo ser un sustituto de un aborda-



je clínico integrado y cuidadoso. Un electrocardiograma normal es raro en pacientes con IC y deberá conducir a una revisión cuidadosa del diagnóstico. Por último, debería realizarse un ecocardiograma de forma rutinaria en todo paciente con IC. El ecocardiograma permite valorar el tamaño y espesor de las cavidades cardíacas y la morfología de las válvulas y el Doppler permite el cálculo de datos hemodinámicos como gradientes valvulares, presión de arteria pulmonar o presencia de disfunción diastólica.

La IC tiene, en la mayoría de las ocasiones y particularmente en el anciano, un inicio insidioso y, en etapas iniciales, suele cursar en brotes, pudiendo faltar síntomas y signos clínicos durante largos períodos de tiempo. La gradación de la IC es un concepto de gran importancia práctica clínica, tanto a la hora de establecer el pronóstico como de evaluar el resultado de distintas actitudes terapéuticas. Lo más frecuente es usar los cuatro grados de gravedad de la clasificación de la New York Heart Association, en la cual los grados son determinados por las relaciones entre el esfuerzo desarrollado y la disnea o fatiga. Esta clasificación, si bien conceptualmente sencilla, tiene una baja concordancia interobservador y es especialmente difícil en el enfermo de edad avanzada, con frecuentes dificultades de movilidad de causas extracardíacas.

## Tratamiento y pronóstico

En los casos en los que se conoce la etiología de la IC y ésta es corregible, el tratamiento causal tiene una importancia fundamental. Esto es particularmente cierto en el caso de la cardiopatía isquémica, que se debe buscar siempre, a menudo mediante coronariografía, en los ancianos con IC. También es fundamental la corrección de los factores desencadenantes del episodio de IC aguda. Del punto de vista del manejo de la IC crónica hay que incidir en medidas higiénico-dietéticas (consumo de sal, alcohol, ingesta de líquido) asociados a los siguientes fármacos:

1. En pacientes con disfunción ventricular sistólica, tratamientos que han demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia<sup>(4,5)</sup>:

- Vasodilatadores: inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (IECA), en caso de intolerancia o asociados a antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) o la combinación de hidralacina y nitratos.

- Betabloqueantes.

- Inhibidores de la aldosterona: espironolactona y eplerenona.

2. En pacientes sintomáticos, fármacos que permiten el control de síntomas y mejoran la calidad de vida: diuréticos y, en algunos casos, nitratos y/o digoxina.

3. En pacientes con contracción de ventrículo izquierdo conservada: tratamiento empírico con IECA y betabloqueantes o antagonistas del calcio. Tenemos que señalar que, pese a que el arsenal terapéutico de la IC con disfunción sistólica se está incrementando muy notablemente, no disponemos, hoy por hoy, de ningún fármaco con efecto beneficioso demostrado en la supervivencia de la IC con fracción de eyección normal, que es la más frecuente en el anciano. Esto se debe, al menos en parte, a que hasta muy recientemente se excluían de forma sistemática a los pacientes con fracción de eyección normal de los ensayos clínicos de IC.

Si, además, existe enfermedad coronaria, se usan frecuentemente aspirina y estatinas. Todo ello contribuye a que tres cuartas partes de los pacientes con IC tomen 6 o más pastillas al día y un tercio 11 o más<sup>(6)</sup>. Además, los ancianos con IC frecuentemen-

te tienen comorbilidad, incluyendo diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal o enfermedad vascular periférica. Esto conlleva una polimedicación frecuente y dificultad o incluso imposibilidad de pautar tratamientos como los betabloqueantes o los inhibidores de la conversión de la angiotensina. De hecho, si consideramos el efecto de la edad en la farmacocinética y en la función renal y las posibles interacciones de los inhibidores de la conversión de la angiotensina con otras medicaciones necesarias para el tratamiento de patologías concomitantes, no sorprende que las guías de tratamiento derivadas de los ensayos clínicos sean difícilmente aplicables a muchos ancianos. Además, la reticencia en aumentar las dosis hasta las dosis máximas usadas en los grandes ensayos de mortalidad, también se puede deber a la ausencia de datos en lo que respecta a las dosis óptimas de estos agentes en la edad avanzada. La evaluación y tratamiento de la IC del anciano se debe hacer desde una perspectiva integral, con un enfoque multidisciplinar que permita un correcto diagnóstico y un tratamiento adecuado, compatible con el cumplimiento terapéutico. De nada sirve pautar 15 pastillas diarias, algo que no es infrecuente en estos pacientes, si no nos aseguramos de la capacidad del paciente (o de su entorno) de entender y tomar (o dar) la medicación. Sabemos que los ancianos con IC tienen un conocimiento muy pobre de su enfermedad y del tratamiento que reciben<sup>(6)</sup>: sólo la mitad conoce el efecto hipotensor de betabloqueantes, IECA y otros vasodilatadores, y hasta el 18% atribuyen este efecto a fármacos sin acción hemodinámica. Sólo el 42% de los pacientes que reciben tratamiento con dicumarínicos y el 32% de los que reciben antiagregantes conocen el efecto de estos fármacos. Por último, el posible efecto deletéreo inicial de la medicación en los síntomas sólo lo conoce el 14% de los pacientes que reciben betabloqueantes.

Aunque, como hemos mencionado, hoy disponemos de un arsenal terapéutico que ha demostrado mejorar de forma clara el pronóstico de los ancianos con IC y disfunción sistólica, siguen existiendo muchos pacientes con IC que no reciben un tratamiento adecuado. Además, muchos pacientes sin tener IC reciben tratamiento para esta patología. Según Sharpe<sup>(7)</sup>, de los pacientes que reciben tratamiento para la IC, la mitad no presentan IC, un cuarto sí presenta IC, pero no recibe el tratamiento adecuado y sólo un cuarto tiene IC y recibe el tratamiento adecuado. En el registro *HOLA (Heart failure: Observation of Local Admissions)*, realizado en nuestro centro en 1996, en el 23% de los pacientes diagnosticados de IC (que recibieron tratamiento para este síndrome) no se pudo confirmar ese diagnóstico utilizando datos objetivos<sup>(2)</sup>.

Confirmado el diagnóstico de IC crónica, si no existe causa corregible, la gran mayoría de los ancianos tiene un mal pronóstico y una supervivencia reducida. La supervivencia media en el estudio *Framingham* fue de 1,7 años en varones y 3,2 años en mujeres. Esta mortalidad, a pesar de ser la IC una enfermedad propia de la tercera edad, supone entre 6 y 7 veces la de la población general de edad similar. Además, la edad es el principal predictor de mal pronóstico en IC<sup>(1)</sup>.

## Conclusión

La IC en el anciano está aumentando, tiene un mal pronóstico y un diagnóstico y tratamiento complejos (**Tabla 2**). Es un síndrome multifactorial con varias etiologías en la mayoría de los enfermos de edad avanzada, en los que predomina la IC con frac-

---

**Tabla 2. Características de la IC del anciano**


---

- Prevalencia e incidencia altas y en aumento por:
    - Envejecimiento poblacional
    - Mejoría de salud y de la supervivencia en cardiopatías
  - Gran impacto sobre la calidad de vida
  - Alta letalidad
  - Enfermedad crónica con déficit de medios de:
    - Asistencia para enfermos crónicos
    - Específicos para ancianos
    - Ayuda extrahospitalaria y educación
  - Diagnóstico clínico no sencillo
  - Mecanismos variados, interacciones clínicas frecuentes
  - Tratamiento más complejo
- 

---

**Tabla 3. Decisiones necesarias para el control de la IC del anciano**


---

- Diagnóstico preciso del síndrome
  - Identificación de la causa y el mecanismo
  - Plan de tratamiento precoz:
    - Resolución de la causa y desencadenantes
    - Control sintomático precoz y duradero
  - Plan de manejo a largo plazo:
    - Medidas higiénico-dietéticas
    - Tratamiento farmacológico
    - Educación y soporte extrahospitalario:
      - Programa de educación/enfermería
      - Hospitalización a domicilio
      - Equipo multidisciplinar de atención
      - Clínicas de insuficiencia cardíaca
- 

ción de eyección normal. Para mejorar el pronóstico de este síndrome, se necesitarían una serie de decisiones (**Tabla 3**).

## DECISIONES ANTE EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

### Definiciones y epidemiología

Como la consideración de un paciente como anciano es una cuestión subjetiva, la AHA ha recomendado categorizar la edad en 4 grupos de < 65, 65 a 74, 75 a 84 y ≥ 85 años<sup>(8)</sup>. En los estudios en los que el número de pacientes no hace recomendable la elaboración de subgrupos, la recomendación sería la de poner un único punto de corte en 75 años, una posible cifra para considerar un paciente como anciano. Dado que en la

**Tabla 4. Peculiaridades del síndrome coronario agudo del anciano**


---

|   |
|---|
| ↑ sexo femenino   |
| ↑ raza blanca   |
| ↑ hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda                               |
| ↑ diabetes  |
| ↑ insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda                     |
| ↑ enfermedad coronaria multivaso  |
| ↑ no elevación del segmento ST  |
| ↑ inestabilidad hemodinámica y <i>shock</i> cardiogénico                                  |
| ↑ comorbilidad (enfermedad pulmonar, vascular periférica e insuficiencia rena)            |
| ↓ tabaquismo  |
| ↓ tratamiento (trombolíticos, <i>stent</i> y de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa) |

---

mayoría del intervencionismo coronario en pacientes de edad avanzada se realiza en el paciente agudo y, sobre todo, en el contexto urgente, vamos a centrarnos en estos pacientes.

La edad es un importante factor de riesgo en la cardiopatía isquémica; sin embargo, lamentablemente, la edad es un criterio de exclusión en la mayoría de los ensayos, por lo que la evidencia que valida el mejor tratamiento para este grupo de pacientes es muy modesta. Los octogenarios constituyen el segmento de población de crecimiento más rápido en los países desarrollados. La consecuencia lógica es que el número de pacientes de edad avanzada con cardiopatía isquémica va a aumentar de una manera muy considerable, por lo que tendremos que estar preparados para ofrecerles el tratamiento más idóneo. Es frecuente que la edad tenga mucho valor en la elección del tratamiento para el paciente, en lugar de ofrecer aquel que se considera más efectivo. Intentaremos exponer, a la luz de los conocimientos actuales, cuál es el tratamiento más adecuado en el paciente anciano con síndrome coronario agudo.

Las características epidemiológicas, demográficas y clínicas de los octogenarios que son sometidos a un intervencionismo percutáneo urgente son peculiares<sup>(8)</sup> (**Tabla 4**). La enfermedad coronaria del anciano es más difusa, con lesiones más severas, más calcificadas, además el corazón tiene menos capacidad de desarrollar colaterales y menor preconditionamiento isquémico. Esto explica que, aunque sólo el 30% de los pacientes con infarto agudo de miocardio tienen más de 75 años, el 60-75% de la mortalidad se concentra en esta población. Además, constituyen sólo el 8-10% de los pacientes a los que se les realiza angioplastia primaria. De hecho, la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con síndrome coronario agudo (tanto para los que muestran elevación del segmento ST como para los que no) es unas 10 veces superior en individuos con edad  $\geq 85$  años que en aquellos con  $\leq 65$  años. En lo que respecta a los pacientes tratados con fibrinólisis, en el metaanálisis del Fibrinolytic Therapy Trial (FTT), la mortalidad en el grupo de pacientes de edad menor de 55 años fue del 4%, aumentando la tasa en los mayores de 75 años al 25%<sup>(9)</sup>.

En lo que respecta a la angina inestable, va aumentando en los pacientes de edad avanzada y, aunque se suele estabilizar en el 80% de los casos, al menos la mitad debería ser subsidiaria de estudio coronariográfico, tanto por la recurrencia de sínto-

mas como por pruebas de detección de isquemia positivas. Sin embargo, la cantidad de angiografías que se ofrecen al paciente muy anciano son claramente menores que las que se le ofrecen a la población más joven. Aunque son los pacientes de más riesgo y, en concreto, los ancianos son los que más se benefician de una estrategia invasiva y agresiva, la elevada incidencia de sangrado mayor (17% en pacientes con edad  $\geq 75$  años) y la frecuente aparición de insuficiencia renal tras la coronariografía inclinan con demasiada frecuencia la balanza hacia una estrategia más conservadora en los ancianos. Naturalmente, los pacientes de edad avanzada tienen más comorbilidad, más complicaciones en los procedimientos invasivos, pero no hay duda del beneficio que supone la revascularización en este grupo de pacientes. En el registro *APPROACH*<sup>(10)</sup>, se revisaron 983 pacientes mayores de 80 años a los que se les había hecho una coronariografía. Se hizo intervencionismo percutáneo a 289, tratamiento quirúrgico a 133 y 561 fueron tratados médicamente. El grupo de mayores de 80 años fue comparado con el de 70-79 y el de menores de 70. Se demostró en los tres grupos una disminución de la mortalidad a favor del intervencionismo percutáneo.

### Tratamientos de reperfusión

El tratamiento validado del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST es la reperfusión precoz, bien con la trombólisis o con angioplastia primaria. La apertura de la arteria responsable del infarto limita su tamaño, reduce la prevalencia de insuficiencia cardíaca y disminuye la mortalidad. Si la angioplastia primaria se considera el tratamiento más efectivo, en el anciano resulta aún más apropiada, ya que la hemorragia intracraneal, que es una complicación en la mayoría de los casos fatal, es más frecuente en el anciano.

Históricamente ha existido una tendencia a excluir a los pacientes de edad avanzada de los estudios clínicos. Lee *et al.*<sup>(11)</sup> analizaron 593 artículos de síndrome coronario agudo publicados entre los años 1996 y 2000. Los trombolíticos, seguidos de los anti-trombóticos fueron los agentes terapéuticos más estudiados. La tasa de pacientes con edad > 75 años excluidos fue del 40%. Los ensayos que enrolaron estos pacientes lo hicieron sólo en el 9%, muy por debajo de la prevalencia real de este grupo, que es del 37%. Las razones de la baja inclusión de pacientes de edad avanzada en los ensayos son poco claras, pudiendo corresponder al temor a las complicaciones o a la dificultad de un adecuado seguimiento. Esto constituye un importante problema, ya que las conclusiones terapéuticas que se puedan obtener tienen un nivel de evidencia menos sólido y, muchas veces, corresponden a una incorrecta extensión de los resultados de grupos más jóvenes. Aunque la trombólisis en el anciano está penalizada con una mayor tasa de complicaciones como es la hemorragia intracraneal, la rotura cardíaca<sup>(12)</sup> y las arritmias, se ha demostrado que en los grupos tratados hay una disminución de la mortalidad y de la incidencia de insuficiencia cardíaca. Desgraciadamente, como se ha comentado mas arriba, los ancianos han sido escasamente incluidos en los estudios.

Posiblemente, el mejor método de reperfusión en el anciano, igual que en el paciente más joven, es la angioplastia primaria, si se dispone de un buen equipo y si se realiza antes de las 12 horas del comienzo del dolor. La eficacia de la angioplastia primaria frente a la fibrinólisis fue analizada en los estudios GUSTO IIb y PAMI. La angioplastia primaria demostró una mayor disminución de la mortalidad frente a la fibrinólisis.

Desgraciadamente, la inclusión de ancianos en estos estudios fue muy pobre. Respecto a la mejor terapia de reperfusión en el anciano, los datos del *Senior PAMI*, estudio con 481 pacientes de edad  $\geq 70$  años, fueron presentados en 2005 en el *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, pero todavía no han sido publicados. Este estudio no mostró diferencias relevantes entre ambas estrategias de reperfusión, con una tendencia a menos eventos en pacientes de 70 a 80 años tratados con angioplastia primaria y una evolución prácticamente idéntica en los mayores de ochenta años tratados con angioplastia primaria o fibrinólisis. Los resultados del ensayo clínico *TRIANA*, actualmente en marcha, posiblemente arrojen más luz sobre la terapia de reperfusión óptima para el anciano.

## Conclusiones

El tratamiento validado para pacientes más jóvenes, se asume que debe ser beneficioso para el anciano por varios motivos: se carece de estudios, ya que la edad suele ser un motivo de exclusión, y se defiende la incorporación al arsenal terapéutico del anciano de tratamientos que están indicados en el joven por no caer en el sesgo de la edad. Es, por tanto, de suma importancia hacer estudios que incluyan al anciano para incorporarle de hecho a la medicina basada en la evidencia. Con esta postura, en el Hospital Clínico de San Carlos el número de angioplastias realizadas en octogenarios en los últimos años ha aumentado. En 2004 se realizaron 151; en 2005, 164, y en 2006, 200<sup>(13)</sup>. Aunque el incremento no es significativo, sí expresa una tendencia. A lo largo de la vida de la geriatría, se ha ido asistiendo a la incorporación de tratamientos en un principio reservados al joven, a los pacientes más mayores. La medicina basada en la evidencia a veces resulta difícil de aplicar a los mayores, ya que el hecho de tener una determinada edad excluye al paciente de entrar en estudios que demuestren si un tratamiento es beneficioso o perjudicial. Es por esto por lo que intentamos ofrecer a los pacientes de edad avanzada tratamientos que han sido validados en los más jóvenes o que han sido utilizados en estudios observacionales. Afortunadamente, el cardiólogo intervencionista con frecuencia no ha tenido reparos en ofrecer al más mayor los tratamientos que consideraba beneficiosos para el más joven. Es por ello que se ha ido subiendo el listón de edad y, actualmente, se está intentando tratar con herramientas destinadas a los más jóvenes a pacientes de edad igual o mayor a 80 años, con unos resultados más que prometedores, aunque todavía carezcamos de estudios grandes que los avalen de una manera adecuada y existe una controversia abierta en cuanto a su utilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Sellés M, García Robles JA, Prieto L, Domínguez Muñoa M, Frades E. Heart failure in the elderly: age-related differences in clinical profile and mortality. *Int J Cardiol*. 2005; 102: 55-60.
2. Martínez-Sellés M, García Robles JA, Prieto L, Domínguez Muñoa M, Frades E, Díaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. 2003; 24: 2046-53.
3. Martínez-Sellés M. ¿Qué tienen las mujeres en el corazón? *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 1118-21.

4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005; 112: e154-235.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1115-40.
6. Martínez-Sellés M, García Robles JA, Muñoz R, Serrano JA, Frades E, Domínguez Muñoa M, et al. Pharmacological treatment in patients with heart failure: patients knowledge and occurrence of polypharmacy, alternative medicine and immunizations. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 219-26.
7. Sharpe N. Management principles: much more to be gained. En: *Heart failure management*. London: Martin Dunitz; 2000.
8. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115: 2570-89.
9. Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: collaborative overview early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994; 343: 311-22.
10. Gram MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation*. 2002; 105: 2378-84.
11. Lee P. Representation of elderly persons and women in publisher randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001; 286: 708-13.
12. Bueno H, Martínez-Selles M, Pérez-David E, López-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1705-11.
13. Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín RA, Alfonso F, Bañuelos C, Escaned J, Jiménez P, et al. Evolución en los últimos 20 años en el perfil demográfico, epidemiológico y clínico. Técnica y resultados de los procedimientos coronarios percutáneos. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 932-42.

## Decisiones difíciles ante la hipertensión pulmonar en las cardiopatías izquierdas

P. Escribano Subías, J.F. Delgado Jiménez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La hipertensión pulmonar (HP) asociada a las cardiopatías izquierdas se produce por la hipertensión venosa derivada de las enfermedades del lado izquierdo del corazón. Constituye el grupo II de la clasificación de la hipertensión pulmonar<sup>(1)</sup> (**Tabla 1**).

La importancia de esta forma de HP se basa en dos aspectos:

- Está presente, en algún grado, en un 70-80% de las cardiopatías izquierdas y es sin duda la causa más frecuente de HP (**Tabla 2**).
- Es un marcador pronóstico fundamental en cualquier cardiopatía izquierda y tiene importantes implicaciones terapéuticas.

### FISIOPATOLOGÍA

El pulmón, además de oxigenar la sangre venosa, es el único órgano por el que pasa todo el volumen por minuto a “baja presión”, incluso cuando por el ejercicio se quintuplica el volumen por minuto, gracias a la enorme reserva del lecho vascular pulmonar. Se produce HP cuando la presión pulmonar media es superior a 25 mmHg en reposo o de 30 mmHg en el ejercicio.

La HP de las cardiopatías izquierdas puede ser pasiva o reactiva (y ésta, a su vez, reversible o fija). Aunque en la práctica clínica, la mayor parte de las veces es mixta, es decir, pasiva con un componente reactivo asociado.

Las cardiopatías izquierdas, al elevar la presión capilar pulmonar media (PCP), producen un aumento “pasivo” de la presión arterial pulmonar, con objeto de mantener un gradiente transpulmonar [ $GTP = \text{presión arterial pulmonar media (PPm)} - PCP$ ],



---

**Tabla 1. Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)**

---

**1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK-1, endogлина (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
  - 1.2.3. Desconocido
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. Asociado a HAP
  - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
  - 1.4.2. Infección por VIH
  - 1.4.3. Hipertensión portal
  - 1.4.4. Fármacos o tóxicos
  - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
  - 1.4.5. Esquistosomiasis
  - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

**1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**

---

**2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda**

- 2.1. Disfunción sistólica
  - 2.2. Disfunción diastólica
  - 2.3. Enfermedad valvular
- 

**3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia**

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
  - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
  - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
  - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
  - 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
  - 3.7. Anomalías del desarrollo
- 

**4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

---

**5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales**

- 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
  - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
  - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
  - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis
- 

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2. Clasificación de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías izquierdas**

|  |
|--|
| Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo  |
| Miocardiopatía dilatada idiopática             |
| Miocardiopatía dilatada isquémica              |
| Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo |
| Hipertensión arterial                          |
| Estenosis aórtica                              |
| Enfermedad arterial coronaria                  |
| Pericarditis constrictiva                      |
| Miocardiopatía hipertrófica                    |
| Miocardiopatía restrictiva                     |
| Disfunción diastólica en el anciano            |
| Valvulopatía mitral                            |
| Estenosis mitral                               |
| Insuficiencia mitral                           |
| <i>Cor triatriatum</i>                         |
| Mixoma o trombo auricular izquierdo            |

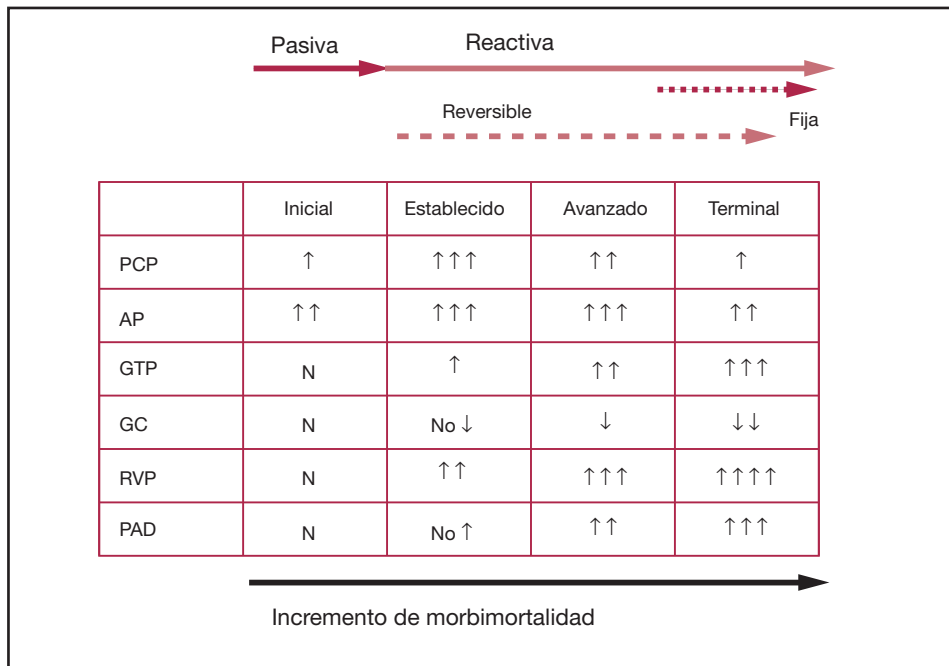
suficiente para garantizar el flujo de la circulación pulmonar al corazón izquierdo. Sin embargo, la elevación crónica de la PCP se acompaña de un aumento “reactivo” de la PPM, que se añade al componente pasivo, aumentando el GTP. El componente reactivo, a su vez, tiene un componente dinámico o funcional producido por estímulos vasoconstrictores, reversible ante estímulos vasodilatadores, y un componente fijo, expresión del remodelado del vaso pulmonar. La guía de práctica clínica en HP<sup>(1)</sup> introduce una definición hemodinámica adicional en esta entidad: HP pasiva, cuando el GTP es  $\leq 12$  mmHg, y reactiva, o desproporcionada, cuando el GTP es  $> 12$  mmHg.

La HP persistente finalmente produce disfunción de ventrículo derecho (VD), ya que la presión pulmonar es el principal determinante de su postcarga, y al final, insuficiencia cardíaca derecha y disminución del volumen por minuto (**Figura 1**).

Los factores que contribuyen a mantener crónicamente elevada la presión venosa pulmonar son la disfunción sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo (VI), la patología de la válvula mitral y la función de la aurícula izquierda.

En presencia de disfunción y dilatación ventricular izquierda, sin duda la disfunción sistólica contribuye a la elevación de la presión venosa pulmonar. Sin embargo, el grado de disfunción diastólica (patrón restrictivo estimado mediante Doppler mitral), la disminución de la compliance de la aurícula izquierda (la mayor rigidez de la aurícula que trasmite retrógradamente sin amortiguar la elevada presión telediastólica del ventrículo izquierdo) y la severidad de la insuficiencia mitral funcional (área del orificio regurgitante) se relacionan más estrechamente con el desarrollo y severidad de la HP<sup>(2)</sup>.

En presencia de patología de la válvula mitral, el área funcional cuando existe estenosis, el tamaño del orificio regurgitante cuando la válvula es incompetente y la compliance aurículo-ventricular son los principales determinantes del desarrollo de HP<sup>(3)</sup>. Asimismo, en los pacientes con prótesis mitral la persistencia de HP tras la cirugía



**Figura 1.** Evolución de la hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardíaca. N: normal; PAD: presión en aurícula derecha; AP: presión en arteria pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; GC: gasto cardíaco; RVP: resistencias vasculares pulmonares; PCP: presión capilar pulmonar.

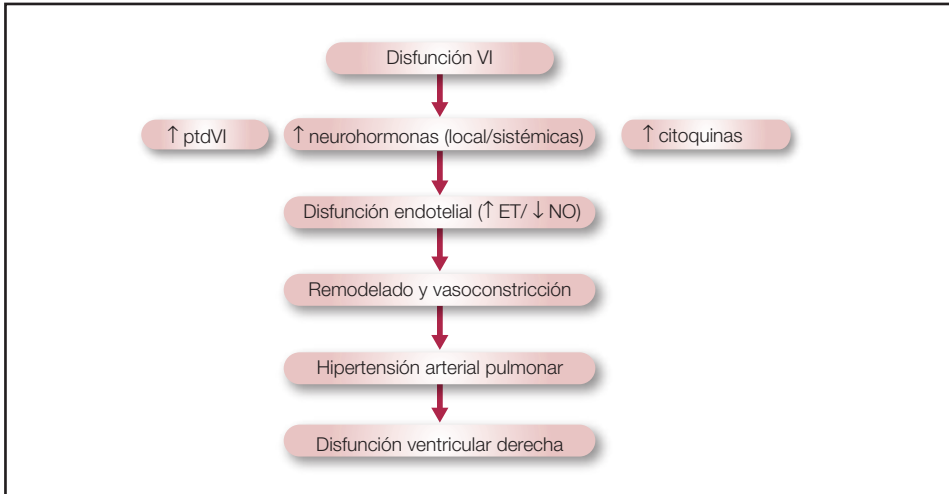
se ha relacionado con un área mitral efectiva  $< 1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  y la alteración de la *compliance* auricular que condicionan una situación de elevación crónica de las presiones en aurícula izquierda<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, existe una gran variabilidad en el grado de HP asociada a hipertensión venosa pulmonar, probablemente por la implicación de factores todavía desconocidos, siendo la predisposición genética un aspecto fundamental. En este sentido, se ha observado recientemente que los pacientes con HP e insuficiencia cardíaca presentan con mayor frecuencia que los controles sanos un genotipo LL en el gen transportador de la serotonina implicado en la regulación del remodelado vascular pulmonar<sup>(5)</sup>.

### Endotelio e hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardíaca

El estrés hemodinámico generado por el componente pasivo de la HP, la activación neurohormonal propia de la insuficiencia cardíaca y la producción local y sistémica de citocinas desencadenan daño endotelial que inicia el remodelado en el vaso arterial pulmonar<sup>(6)</sup> (**Figura 2**).

El ON generado en la célula endotelial del lecho vascular pulmonar actúa en la célula muscular lisa y produce relajación, inhibe su proliferación e hipertrofia y, mediante una acción conjunta con la prostaciclina, inhibe la agregación y adhesión plaquetaria. En la insuficiencia cardíaca se produce una pérdida de vasodilatación dependiente de ON, contribuyendo al desarrollo de hipertensión pulmonar.



**Figura 2.** Fisiopatología de la hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardíaca. *ptdVI*: presión telediastólica del ventrículo izquierdo; *ET*: endotelina; *NO*: óxido nítrico.

La endotelina (ET) es un péptido vasoactivo producido también por la célula endotelial. Existen dos tipos de receptores para la ET:  $ET_A$  y  $ET_B$ . Los receptores  $ET_A$  se localizan en la célula muscular lisa de la pared vascular y median vasoconstricción y crecimiento celular. Por el contrario, los receptores  $ET_B$  se encuentran sobre todo en la célula endotelial y su estímulo produce vasodilatación a través de la liberación de ON y prostaciclina. La relación de receptores  $ET_A/ET_B$  en las arterias pulmonares es de 9/1, por lo que el efecto neto de la ET es la vasoconstricción y favorecer la proliferación celular. En la insuficiencia cardíaca los niveles plasmáticos de ET están elevados y su valor se correlaciona estrechamente con la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar.

Ambos factores dependientes del daño endotelial (reducción de ON y aumento de ET) son los mediadores conocidos que, a través de vasoconstricción y proliferación celular, inician el remodelado vascular del componente reactivo de la hipertensión pulmonar.

### Remodelado vascular en la hipertensión pulmonar venosa

El examen microscópico del tejido pulmonar de la HP venosa muestra distensión de los capilares, engrosamiento y ruptura de las membranas basales y trasudación de eritrocitos a través de las membranas dañadas hasta los espacios alveolares. Con frecuencia, se observa hemosiderosis pulmonar y ésta puede progresar a marcada fibrosis.

Los cambios más característicos se producen en los vasos arteriales, venosos y linfáticos. A nivel arterial, el cambio más característico es la hipertrofia de la media en las arterias pulmonares musculares, que se acompaña de muscularización de las arteriolas y fibrosis de la íntima excéntrica y no obstructiva. A nivel venoso (venas y vénulas) se produce hipertrofia de la media y, con ello, arterialización del vaso venoso y

fibrosis de la íntima. Los vasos linfáticos muestran marcada dilatación, dando la apariencia de linfangiectasias, sobre todo cuando la presión venosa supera crónicamente los 30 mmHg.

Todos estos cambios estructurales en el vaso arterial pulmonar son responsables de la presencia de HP reactiva, fija o irreversible. El término de HP fija o irreversible traduce que el grado de HP no revierte con fármacos vasodilatadores y que se puede atribuir a daño vascular. Sin embargo, el término irreversible no es del todo correcto, porque una vez que se resuelve la causa de la hipertensión venosa (por ejemplo, tras la cirugía de reemplazo valvular, en la estenosis mitral) se inicia un proceso de remodelado vascular *inverso* que, tras meses o años del procedimiento terapéutico, tiende a normalizar la presión pulmonar.

Todos estos cambios secundarios al desarrollo de la HP producen una acción protectora frente al edema pulmonar. Se conocen cuatro mecanismos fundamentales: a) aumento del drenaje linfático a nivel intersticial, b) engrosamiento de la barrera alveolo-intersticial, c) remodelado vascular pulmonar y d) reducción significativa del gasto del ventrículo derecho por aumento de su poscarga, reduciendo el aporte de sangre al lecho capilar pulmonar.

## TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Globalmente, la presencia de HP asociada a cardiopatía izquierda es un factor que deteriora la capacidad funcional, ensombrece el pronóstico de la cardiopatía y empeora los resultados quirúrgicos.

### Valvulopatía mitral

La valvulopatía mitral reumática sigue siendo una causa importante de HP asociada a cardiopatía izquierda. De hecho, algún grado de HP reactiva está siempre presente en la estenosis mitral. Sin embargo, sólo un 6-12% de pacientes con estenosis mitral desarrollan HP severa, con presiones sistólicas pulmonares que superan los 100 mmHg.

La HP severa incrementa el riesgo quirúrgico (mortalidad del 5%), pero no contraindica el procedimiento. El uso de vasodilatadores selectivos para el lecho vascular pulmonar (ON inhalado, epoprostenol intravenosa, iloprost inhalado o sildenafil oral) pueden facilitar el manejo postoperatorio, pero no está claramente establecido cuál es el mejor fármaco, el momento óptimo de la administración ni la dosis<sup>(7)</sup>.

Tras la cirugía valvular o la valvuloplastia con balón, las presiones pulmonares se reducen de forma importante, sobre todo en la primera semana tras el procedimiento<sup>(8)</sup>. Los factores asociados a una mayor reducción de la presión pulmonar son: la mayor área valvular efectiva y el mantenimiento del ritmo sinusal.

En la estenosis mitral, según las guías de práctica clínica de la sociedad Europea de Cardiología<sup>(9)</sup>, la presencia de HP (PSP > 50 mmHg) en reposo se considera una indicación para la valvuloplastia mitral o reemplazo valvular mitral.

En la insuficiencia mitral severa, la presencia de una presión sistólica pulmonar (PSP) mayor de 50 mmHg afecta a más del 50% de los casos y ello impacta negativa-

mente en el pronóstico y aumenta el riesgo quirúrgico. Recientemente, se ha incluido como indicación de cirugía en la insuficiencia mitral crónica con independencia de los síntomas la presencia de HP (PSP > 50 mmHg).

### Valvulopatía aórtica

Aproximadamente un 20% de los pacientes con estenosis aórtica severa presentan HP severa (PSP > 60 mmHg). Los principales determinantes son: la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la presencia de insuficiencia mitral y el área valvular aórtica<sup>(10)</sup>.

La presencia de HP condiciona peor pronóstico, con mayor incidencia de muerte súbita y mayor mortalidad quirúrgica. El grado de reversibilidad de la HP tras la cirugía se relaciona con el orificio valvular funcionante (tamaño de la prótesis).

### Cardiopatía isquémica

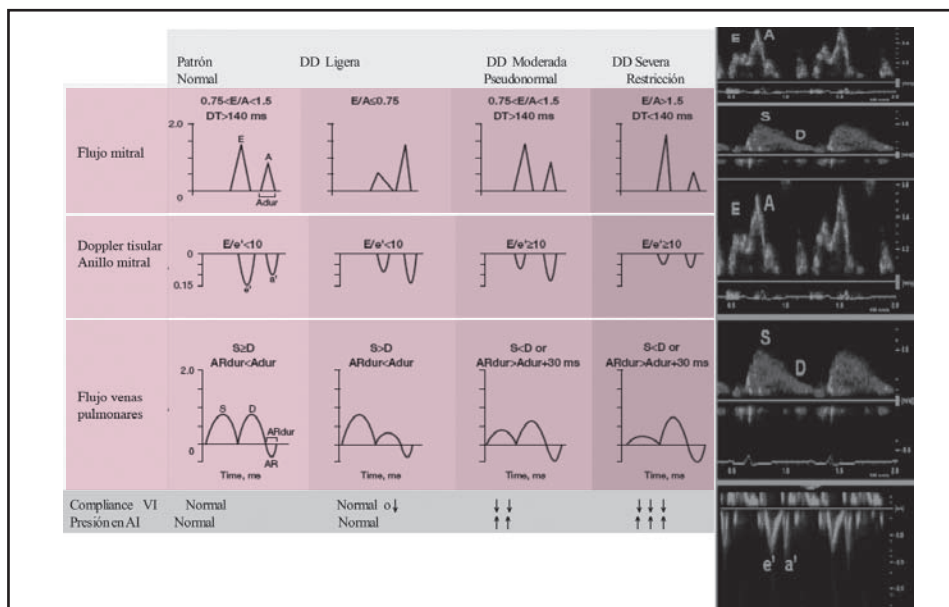
La presencia de HP en los pacientes con cardiopatía isquémica es frecuente, aunque existe escasa información sobre su trascendencia.

Recientemente, se ha descrito la prevalencia e importancia pronóstica de la HP en 516 pacientes en las primeras 24 horas tras un infarto. Existe HP severa (PSP > 55 mmHg) en el 21% de los pacientes y su presencia condiciona mayor mortalidad a los 2 años de seguimiento (52% comparada con 5% en los pacientes con PSP < 25 mmHg). Los principales determinantes de la HP son la disfunción diastólica del VI y la severidad de la insuficiencia mitral, sin que la disfunción sistólica y la enfermedad multivaso tengan un impacto significativo. El perfil hemodinámico en el post-infarto inmediato parece tener mayores consecuencias en la supervivencia que la función sistólica<sup>(11)</sup>.

Asimismo, en los pacientes con enfermedad coronaria y con función sistólica normal del VI la presencia de HP (PSP > 40 mmHg) es un importante predictor de mortalidad y de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca a los 3 años de seguimiento<sup>(12)</sup>.

### Insuficiencia cardíaca crónica no valvular

La insuficiencia cardíaca es un síndrome muy prevalente que afecta fundamentalmente a pacientes ancianos con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad coronaria o diabetes. Aproximadamente en el 40-50% de los casos la función sistólica del VI está preservada; sin embargo, la supervivencia de estos pacientes es prácticamente superponible a los pacientes con disfunción sistólica. Establecer el diagnóstico de esta entidad es complicado, siendo importante la contribución de la ecocardiografía Doppler que permite la determinación no invasiva de la disfunción diastólica y una aproximación fiable a la elevación de la presión de la aurícula izquierda<sup>(13)</sup> (**Figura 3**). La presencia de HP (PSP > 50 mmHg) se asocia con mayor mortalidad a corto y a largo plazo en los pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) reducida y con FEVI conservada, seleccionando un subgrupo de alto riesgo<sup>(14)</sup>.



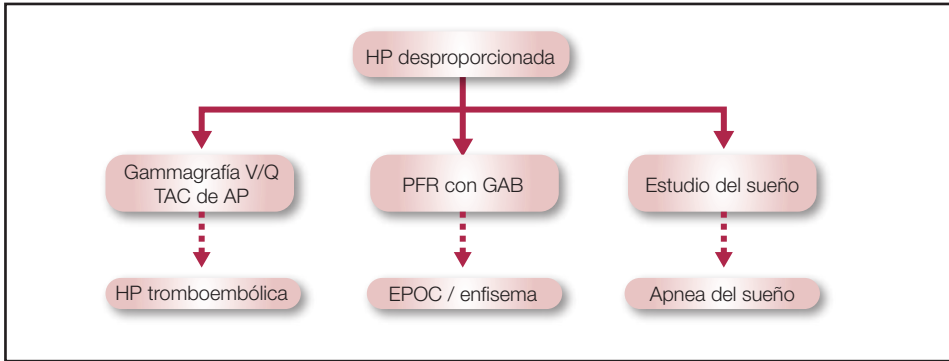
**Figura 3.** Diagnóstico mediante Doppler de la disfunción diastólica. Panel de la izquierda: esquema de la disfunción diastólica (DD). E: onda de llenado rápido del flujo mitral, A: onda de la contracción auricular del flujo transmitral; DT: tiempo de deceleración; Adur: duración de A; AR dur: AR duración; S: flujo sistólico anterógrado; D: flujo diastólico anterógrado; AR: flujo en vena pulmonar retrógrado por la contracción auricular; e': velocidad en el anillo mitral del llenado rápido; a': velocidad en el anillo mitral por la contracción auricular; ms: milisegundos. Panel de la derecha: estudio Doppler de un paciente con disfunción diastólica ligera.

**Tabla 3.** Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar

|               | PPm (mm Hg) | RVP (UW)     | CG (lpm)      | PCP (mm Hg) |
|---------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| Hiperdinámico | 25-35 mm Hg | Bajas < 3 UW | Alto +++ > 5  | Variable    |
| HP poscapilar | Elevada ++  | Variable     | Variable      | >15         |
| HP precapilar | Elevada +++ | Elevada +++  | Normal o bajo | ≤15         |

PPm: presión pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; GC: gasto cardíaco; PCP: presión capilar pulmonar.

En la insuficiencia cardíaca avanzada en pacientes candidatos a trasplante cardíaco se ha observado que la presencia de hipertensión pulmonar y/o disfunción del ventrículo derecho tienen una importante influencia en la supervivencia. Ambos factores tienen además un efecto sinérgico, siendo el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar y disfunción de ventrículo derecho los que presentan una mayor mortalidad<sup>(15)</sup>. Asimismo, el incremento progresivo de la severidad de la hipertensión pulmonar en el seguimiento en estos pacientes es un marcador independiente de mal pronóstico e identifica un grupo de mayor riesgo<sup>(16)</sup>.



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico de la HP desproporcionada para la cardiopatía. HP: hipertensión pulmonar; V/Q: ventilación perfusión; TAC: tomografía axial computarizada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PFR: pruebas de función respiratoria; GAB: gasometría arterial basal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La presencia de HP en pacientes sin clínica evidente de insuficiencia cardíaca, sin enfermedad valvular y con función sistólica conservada requiere una valoración cuidadosa de su etiología. Es necesario estudiar en el ecocardiograma detenidamente la función diastólica del VI (estudio Doppler) y los datos que nos orientan a la afectación del corazón izquierdo: dilatación de aurícula izquierda, hipertrofia del VI y alteraciones en la contractilidad segmentaria del VI.

Sin embargo, ante la presencia de HP significativa (PSP > 50 mmHg) sin signos ni síntomas evidentes de cardiopatía izquierda, es necesario realizar un cateterismo derecho. La presión capilar pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares y el gasto cardíaco son imprescindibles para el correcto diagnóstico de la HP. Nos podemos encontrar tres escenarios, que se especifican en la **Tabla 3**, siendo especialmente importante la diferenciación entre la HP precapilar producida por remodelado vascular (PCP ≤ 15 mmHg) y la HP poscapilar o por hipertensión venosa (PCP > 15 mmHg). Los pacientes con HP precapilar y RVP elevadas deben ser remitidos a unidad de referencia en hipertensión pulmonar para completar su diagnóstico y recibir el tratamiento adecuado (grupos I y IV de la clasificación de HP).

En algunos pacientes, con un perfil clínico muy sugerente de HP por insuficiencia cardíaca diastólica (HP poscapilar) y que han recibido diuréticos, se pueden observar valores bajos de PCP y de presión telediastólica de VI. Para verificar el diagnóstico de HP precapilar, se recomienda realizar un cateterismo derecho con sobrecarga de volumen o con ejercicio<sup>(1)</sup>. Estos procedimientos no están estandarizados y cada laboratorio de hemodinámica tiene su propio protocolo. El cateterismo con sobrecarga de volumen es más sencillo y en esencia consiste en perfundir 1.000 cm<sup>3</sup> de suero fisiológico en 20 minutos, se realizan mediciones cada 250 cm<sup>3</sup> y se detiene la sobrecarga cuando la PCP > 18 mmHg y/o aparecen síntomas.

Asimismo, es recomendable ante la presencia de HP desproporcionada para la cardiopatía izquierda subyacente, excluir otros factores que pueden producir o incrementar



**Tabla 4. Tratamiento de la hipertensión pulmonar de los grupos I y II**

|                                 | HAP (grupo I)                  | HP en cardiop. izda. (grupo II)          |
|---------------------------------|--------------------------------|--|
| Nitratos                        | No                             | Beneficio agudo y crónico                |
| Antagonistas del calcio         | Beneficio en respondedores     | No (excepto amlodipino)                  |
| Antagonistas de la endotelina   | Beneficio agudo y crónico      | Beneficio agudo, pero no crónico         |
| Prostanoides                    | Beneficio agudo y crónico      | Beneficio agudo, pero no crónico         |
| PDE-III inhibidores (milrinona) | No                             | Beneficio agudo, ↑ mortalidad en crónico |
| PDE-V inhibidores (sildenafil)  | Beneficio agudo y crónico      | Beneficio agudo, crónico desconocido     |
| Digoxina                        | Sólo si insuficiencia cardíaca | Beneficio crónico                        |
| IECA                            | No                             | Beneficio crónico                        |
| Betabloqueantes                 | No                             | Beneficio crónico                        |
| Antagonistas aldosterona        | Desconocido                    | Beneficio crónico                        |
| Hidralzina + nitratos           | No                             | Beneficio crónico                        |
| Asistencia ventricular          | No                             | Beneficio agudo y crónico                |
| Resincronización cardíaca       | No                             | Probable beneficio crónico               |

la severidad de la HP (**Figura 4**)<sup>(17)</sup>. En este sentido, recientemente se ha descrito en 102 pacientes con fibrilación auricular no anticoagulados correctamente y con FEVI normal, una incidencia del 8% de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, diagnosticada al completar el estudio etiológico de la HP objetivada en el ecocardiograma.

## TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR VENOSA

La HP asociada a insuficiencia cardíaca crónica<sup>(18)</sup> carece de un tratamiento específico y es, por tanto, el de la propia insuficiencia cardíaca. En la mayoría de los casos, la HP de la insuficiencia cardíaca es reversible con fármacos, ya que predomina el componente pasivo.

La optimización del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, con oxígeno, diuréticos, nitritos, inhibidores de la enzima de conversión y betabloqueantes, normaliza en muchos casos la presión y la resistencia en el circuito menor. La terapia de resincronización cardíaca y la asistencia ventricular también podrían ser útiles para mejorar la HP asociada (**Tabla 4**).

La optimización del tratamiento médico precisa en ocasiones del empleo de un ciclo corto de tratamiento inotrópico (dobutamina o milrinona). En este sentido, hay

**Tabla 5. Fármacos específicos de la HAP estudiados en la HP de las cardiopatías izquierdas**

|         | Fármaco      | Población      | n     | Mejoría clínica          | Mejoría hemod. | Mortalidad |
|---------|--------------|----------------|-------|--------------------------|----------------|------------|
| FIRST   | Epoprostenol | IC Avanzada    | 473   | Sí                       | Sí             | Incremento |
| RITZ    | Tezosentán   | Edema pulmonar | 84    | Sí                       | Sí             | –          |
| VERITAS | Tezosentán   | IC aguda       | 1.300 | Similar a placebo        | +/-            | No         |
| REACH-1 | Bosentán     | IC avanzada    | 377   | Peor que placebo         | Sí             | No         |
| ENABLE  | Bosentán     | IC avanzada    | 1.613 | Similar/peor que placebo | –              | No         |
| EARTH   | Darusentán   | IC avanzada    | 642   | Similar a placebo        | –              | No         |

IC: insuficiencia cardíaca, n: número de pacientes en el ensayo clínico; hemod.: hemodinámica.

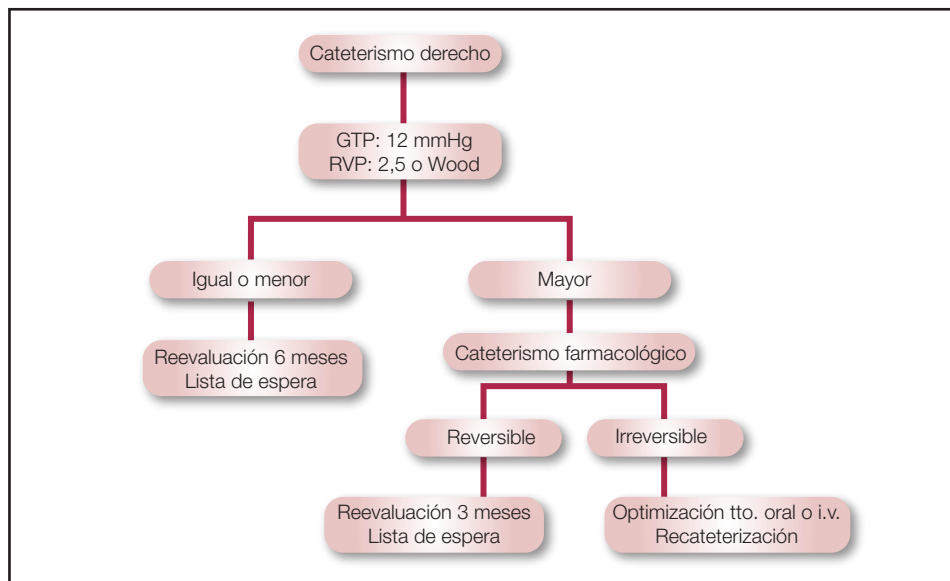
que destacar la utilidad de un nuevo grupo de inotrópicos, denominados sensibilizadores del calcio, cuyo principal exponente es el levosimendán. Este fármaco, asociado a sus propiedades inotrópicas, ejerce un efecto vasodilatador pulmonar y sistémico mediado por la apertura de los canales de potasio que podría ser de utilidad en la insuficiencia cardíaca avanzada asociada a bajo gasto e hipertensión pulmonar.

Sin embargo, los fármacos que son útiles en la HP idiopática han sido negativos o neutros en la HP asociada a insuficiencia cardíaca (**Tabla 5**).

La prostaciclina es muy útil en la evaluación de la vasorreactividad del lecho vascular pulmonar en la insuficiencia cardíaca. Sus efectos agudos incluyen reducción de la PCP, de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, junto a un aumento del índice cardíaco. Sin embargo, y por mecanismo desconocido, la administración crónica mediante infusión intravenosa continua aumentó la mortalidad en los pacientes tratados.

El óxido nítrico (NO) se ha empleado con éxito para valorar la vasorreactividad pulmonar en los pacientes candidatos a trasplante, como soporte perioperatorio en cirugía valvular o coronaria de alto riesgo y para prevenir o tratar el fallo ventricular derecho tras el trasplante cardíaco o tras el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda; sin embargo, no es útil en el tratamiento crónico de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El NO en las células musculares lisas de la pared vascular activa la guanil-ciclasa, que genera guanosina-cíclica-monofosfato (cGMP). El cGMP es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular; sin embargo, su acción es muy breve, ya que rápidamente es degradado por la fofodiesterasa tipo-5. El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fofodiesterasa tipo-5 (ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar), incrementando así los niveles de cGMP y ejerciendo un efecto beneficioso en la circulación pulmonar. Sus efectos hemodinámicos agudos (dosis oral de 50 a 100 mg) son: reducción de la presión y la resistencia vascular pul-



**Figura 5.** Manejo del paciente con HP candidato a trasplante.

monar (en mayor grado que la sistémica), sin apenas modificar la PCP ni el índice cardíaco. Estas propiedades hacen del sildenafilo un fármaco útil para la valoración de la vasorreactividad del paciente con insuficiencia cardíaca<sup>(19)</sup>. Sin embargo, su utilidad en el tratamiento crónico es, por el momento, desconocida.

Los antagonistas de los receptores de la ET (selectivos y no selectivos) demostraron, en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca, que mejoraban la hemodinámica y el remodelado ventricular. Sin embargo, los trabajos clínicos han sido decepcionantes.

### Manejo del paciente con insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar candidato a trasplante cardíaco

La HP asociada a insuficiencia cardíaca es un factor de riesgo de morbimortalidad tras el TC, sobre todo por fallo precoz del injerto relacionado con disfunción del ventrículo derecho. Sin embargo, los pacientes con HP reversible no presentan mayor mortalidad a corto ni a largo plazo que los pacientes sin HP tras el trasplante cardíaco, siendo imprescindible la valoración del componente reversible de la HP en la evaluación del candidato a trasplante cardíaco<sup>(20)</sup> (**Figura 5**).

Si en el estudio hemodinámico se objetiva un GTP > 12 mmHg y/o unas resistencias vasculares pulmonares precapilares (RVP) > 2,5 unidades Wood, es necesario realizar un estudio vasodilatador con: nitroglicerina, nitroprusiato, prostaglandina E1, prostaciclina y óxido nítrico. Más recientemente, se han incorporado iloprost inhalado (análogo estable de prostaciclina) y sildenafilo oral. Ninguna pauta de actuación ha mostrado ser superior a otra.

La práctica actual de nuestro grupo, en el paciente con insuficiencia cardíaca avanzada y candidato a trasplante, incluye inicialmente una optimización del tratamiento

farmacológico oral para insuficiencia cardíaca guiada por parámetros clínicos. Cuando en la ecocardiografía Doppler se objetiva HP severa, se incluye un ciclo corto de 48-72 horas de dobutamina intravenosa a dosis de 5-10 microgramos/kg/minuto, previo al estudio hemodinámico. Si en el cateterismo derecho se detecta HP de riesgo (GTP > 12 mmHg y/o RVP > 2,5 unidades Wood), se administra una dosis de 100 mg de sildenafil por vía sublingual como fármaco vasodilatador. Se obtiene una respuesta máxima a los 30 minutos, que produce una caída de la presión arterial pulmonar media, del GTP y de la RVP, sin afectar el índice cardíaco ni la presión de llenado ventricular izquierda. De esta manera, una gran parte de los pacientes pasan a la categoría de HP “reversible” y pueden ser incluidos en lista de espera de trasplante.

Si, tras estudio hemodinámico vasodilatador, el GTP > 12 mmHg y/o las RVP > 2,5 unidades Wood persisten elevadas, se traduce en un incremento de la mortalidad perioperatoria tras el TC. Sin embargo, no existe una cifra límite por encima de la cual el riesgo sea inaceptable, aunque los pacientes que tras un estudio vasodilatador tienen una RVP  $\geq$  5 unidades Wood, un GTP  $\geq$  16-20 mmHg, sobre todo si alguna de las dos determinaciones coexiste con una PSAP > 60 mmHg, deben ser considerados de muy alto riesgo para trasplante cardíaco ortotópico.

Los pacientes candidatos a trasplante con insuficiencia cardíaca e HP “reversible” requieren de un manejo específico: reevaluación trimestral del grado de HP mientras permanecen en lista de espera de trasplante, mantenimiento del tratamiento vasodilatador hasta el trasplante, adecuada elección del donante (equilibrando al alza el peso respecto del receptor, mantenimiento hemodinámico con bajas dosis o sin inotrópicos y tiempo de isquemia previsiblemente corto) y, finalmente, protección del ventrículo derecho inmediatamente tras la cirugía mediante óxido nítrico inhalado o prostaciclina intravenosa.

Aunque la HP es un importante factor de riesgo para fracaso ventricular derecho tras el TC, otros factores dependientes del propio ventrículo derecho influyen en la evolución perioperatoria. Y es que el acoplamiento entre la circulación pulmonar del receptor y el ventrículo derecho del donante depende también del daño que sufre la delgada estructura muscular del ventrículo derecho del corazón donante durante el manejo perioperatorio (inotrópicos, sobrecargas de volumen y manipulación quirúrgica), la preservación isquémica y, sobre todo, tras la reperusión una vez implantado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galie N, Hooper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JI, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
2. Enríquez-Sarano M, Rossi Andrea, Seward J, Bailey K, Jamil Tajik A. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 153-9.
3. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis. *Circulation*. 2000; 102: 2378-84.
4. Li M, Dumesnil JG, Mathieu P, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary artery pressure after mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1034-40.
5. Olson T, Synder EM, Frantz RP, Turner ST, Johnson BD. Repeat length polymorphism of serotonin transporter gene influences pulmonary artery pressure in heart failure. *Am Heart J*. 2007; 153: 426-32.

6. Moraes D, Colucci W, Givertz M. Secondary pulmonary hypertension in heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 1718-23.
7. Rex S, Busch T, Vettelschoss M, De Rossi L, Rossaint R, Buhre W. Intraoperative management of severe pulmonary hypertension during cardiac surgery with inhaled Iloprost. *Anesthesiology*. 2003; 99: 745-7.
8. Umesan CV, Kapoor A, Sinha N, Kumar S, Goel PK. Effect of Inoue balloon mitral valvotomy on severe pulmonary arterial hypertension in 315 patients with rheumatic mitral stenosis: immediate and long term results. *J Heart Valve Disease*. 2000; 9: 609-15.
9. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 230-68.
10. Kapoor N, Varadarajan P, Pai R. Echocardiographic predictors of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiography*. 2008; 8: 31-3.
11. Moller J, Hillis G, Jae MB, Pellikka P. Prognostic importance of secondary pulmonary hypertension after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 199-203.
12. Ristow B, Ali S, Ren X, Whooley M, Schiller N. Elevated pulmonary artery pressure by doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardio*. 2007; 49: 43-9.
13. Redhel MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003; 289: 194-202.
14. Kjaergaard J, Akkan D, Karmark K, Kjoller E, Kosber L, Top-Pedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1146-50.
15. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 183-8.
16. Grigioni F, Poten L, Galié N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. Prognostic implication of serial assessment of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1241-6.
17. Shapiro B, Nishura R, Mc Goon M, Redfield M. Diagnostic dilemmas: diastolic heart failure causing pulmonary hypertension and pulmonary hypertension causing diastolic dysfunction. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2006; 5: 13-20.
18. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Medicine*. 2007; 28: 233-41.
19. Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Escribano P, Delgado F, Jiménez J, Lázaro M, Albarrán A, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Failure*. 2004; 6: 615-7.
20. Goland S, Caer L, Kass R, Robertis M, Mirocha J, Coleman B, et al. Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: Impact of clinical outcome and hemodynamic follow up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 312-8.

## Decisiones ante la hipertrofia ventricular izquierda

L. Monserrat Iglesias

Servicio de Cardiología.  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

La hipertrofia miocárdica es un componente fundamental de la fisiopatología de múltiples cardiopatías. Cualquier trastorno cardiovascular que se asocie con una sobrecarga de presión o volumen del ventrículo izquierdo estimula las vías de señalización celular que producen el crecimiento miocárdico. La hipertrofia puede también ser consecuencia de trastornos primarios de la función miocárdica que aparecen en las miocardiopatías familiares. Por otra parte, la hipertrofia es una respuesta normal adaptativa que se produce en respuesta a estímulos fisiológicos, como ocurre con la práctica deportiva en sujetos sanos. La hipertrofia miocárdica es un proceso complejo que plantea problemas en la toma de decisiones en cuanto a su diagnóstico, diagnóstico diferencial, implicaciones pronósticas y tratamiento. Su diagnóstico es relevante porque tiene importantes implicaciones pronósticas. El diagnóstico diferencial es fundamental en el pronóstico y la toma de decisiones. La hipertrofia miocárdica es una diana terapéutica fundamental y el tratamiento de la hipertrofia un campo de investigación prioritario.

### DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TIPOS DE HIPERTROFIA MIOCÁRDICA

En general, la hipertrofia ventricular izquierda se define por el aumento en la masa del ventrículo izquierdo. El primer problema que se plantea es establecer cuáles son los valores normales en la masa ventricular izquierda y cuáles son las unidades de medida que debemos utilizar. Evidentemente, la masa se mide en gramos; pero, por una parte, no es posible pesar el ventrículo izquierdo *in vivo*, por lo que el cálculo de la masa es indirecto y, por otra parte, los valores absolutos no son útiles a la hora de definir la presencia de hipertrofia, ya que los valores normales dependen de factores como la edad del paciente, el sexo, la talla, el peso o la superficie corporal por los que debemos de ajustar.

**Tabla 1. Criterios electrocardiográficos básicos de hipertrofia ventricular izquierda en adultos. Modificado de Mirvis et al.<sup>(1)</sup>**

| Criterio  | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|---|------------------|-------------------|
| <b>Puntuación de Romhilt-Estes (/4 hipertrofia probable, /5 definitiva)</b>           |                  |                   |
| - R o S /2,0 mV en cualquier derivación miembros: 3 puntos                            |                  |                   |
| - SV1 o SV2 /3,0 mV: 3 puntos   |                  |                   |
| - RV5 o RV6 /3,0 mV: 3 puntos   | /4:54            | 85                |
| - Anormalidad ST-T (sin digital): 3 puntos  | /5:33            | 94                |
| - Anormalidad ST-T (con digital): 1 punto   |                  |                   |
| - Fuerza terminal de onda P en V1 > 4 mV-mseg: 3 puntos                               |                  |                   |
| - Eje QRS desviado a la izquierda: 1 punto  |                  |                   |
| - Deflexión intrinsecoide en V5 o V6 /50 mseg: 1 punto                                |                  |                   |
| <b>Índice Sokolow-Lyon</b>  |                  |                   |
| - SV1 + (RV5 O RV6) > 3,5 mV (en > 30 años); (> 40 en 20-30 años; > 60 en 16-20 años) | 22               | 100               |
| - RaVL > 1,1 mV   |                  |                   |
| <b>Criterios de voltaje de Cornell</b>  |                  |                   |
| - SV3 + RaVL /2,8 mV (varones)  | 42               | 96                |
| - SV3 + RaVL /2,0 mV (mujeres)  |                  |                   |
| <b>Producto voltaje-duración de Cornell</b>   |                  |                   |
| - Duración QRS x voltaje Cornell > 2.400  | 51               | 95                |
| - Duración QRS x suma voltaje 12 derivaciones > 17.472                                |                  |                   |
| <b>RaVL &gt; 11 mm</b>  | 11               | 100               |

### ¿Qué método se utiliza para estimar la masa ventricular y cómo se define la hipertrofia?

Para evaluar en vivo la presencia de hipertrofia ventricular, los principales métodos utilizados son el electrocardiograma, el ecocardiograma y la resonancia magnética cardíaca. Cada uno de estos métodos presenta ventajas e inconvenientes que determinan su utilidad e indicaciones.

#### *Valoración de la hipertrófica mediante el electrocardiograma*

El electrocardiograma es el método más económico. Se han descrito múltiples índices electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda que permiten evaluar cualitativamente la probabilidad de existencia de hipertrofia miocárdica (**Tabla 1**). Sus principales limitaciones son la baja sensibilidad (10 a 50%) con aceptable especificidad (85 a 95%)<sup>(1)</sup>, el no permitir una cuantificación adecuada de la hipertrofia y las limitaciones para determinar el tipo de hipertrofia. El electrocardiograma es útil como método de cribado poblacional y en la valoración de la hipertrofia en grandes estudios epidemiológicos cuando no es posible utilizar métodos más precisos.

## Valoración de la hipertrofia mediante ecocardiografía

El método más utilizado para realizar una estimación cuantitativa de la masa ventricular izquierda es el ecocardiograma. Existen diversas fórmulas para calcular la masa ventricular por ecocardiografía. La más utilizada es la fórmula de Devereaux modificada<sup>(2)</sup>:

$$\text{Masa ventricular izquierda} = 0,8 [1,04 (\text{grosor septo basal} + \text{grosor pared posterior basal} + \text{diámetro diastólico ventrículo izquierdo})^3 - \text{diámetro diastólico ventrículo izquierdo}^3] + 0,6$$

Para aplicar la fórmula de Devereaux, las medidas se realizan en modo M en plano paraesternal eje largo a nivel basal. Esta fórmula proporciona una buena aproximación en ventrículos de morfología normal, pero no es fiable cuando la morfología está alterada, como en casos con hipertrofia asimétrica o en presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad. Por otra parte, esta estimación es muy sensible a pequeños errores en las medidas, que se elevan al cubo. En casos en los que la fórmula de Devereaux es inadecuada, o cuando se desea un cálculo más directo, podemos utilizar la ecocardiografía bidimensional para medir el volumen de la pared ventricular. Los métodos de área longitud y elipsoide truncada permiten calcular volúmenes a partir del trazo de los perímetros endocárdico y epicárdico del ventrículo izquierdo en uno o dos planos en proyección apical (cuatro y dos cámaras). Estas medidas proporcionan una estimación más ajustada de la masa ventricular si la definición de bordes es apropiada y la geometría del ventrículo no es muy anormal. El ecocardiograma tridimensional abre la posibilidad de realizar un cálculo más directo, pero su aplicación práctica es, por el momento, muy limitada en este sentido.

El ecocardiograma aporta no sólo información sobre el valor estimado de la masa ventricular, sino también información sobre el tipo y distribución de la hipertrofia. Podemos considerar que la masa ventricular izquierda depende de dos factores: el grosor parietal y el volumen ventricular. Dependiendo de cuál sea el principal determinante del aumento de masa ventricular, se definen dos tipos de hipertrofia: excéntrica y concéntrica. Estos patrones se definen en función del grosor parietal relativo, que es la relación entre el grosor de las paredes del ventrículo cardíaco y el diámetro diastólico del ventrículo:

$$\text{Grosor parietal relativo} = (\text{grosor septo basal} + \text{grosor pared posterior basal}) / \text{diámetro diastólico ventrículo izquierdo}$$

La hipertrofia excéntrica es aquella en la que existe un aumento en la masa ventricular izquierda con un grosor parietal relativo normal ( $\leq 0,42$ ) o incluso disminuido (dilatación del ventrículo sin engrosamiento parietal paralelo). En la hipertrofia concéntrica, existe un aumento de la masa con aumento del grosor parietal relativo ( $> 0,42$ ). Existe una situación adicional, el remodelado concéntrico, en la que la masa del ventrículo está dentro de límites normales, mientras que el grosor parietal está aumentado<sup>(3)</sup>. Estos tres patrones de crecimiento ventricular (remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica) pueden corresponder a fases diferentes de un proceso patológico común, por ejemplo, en la cardiopatía hipertensiva, pero también pueden aparecer de forma independiente. El remodelado y la hipertrofia concéntrica se relacionan, en general, con situacio-



nes donde el estímulo para la hipertrofia es la sobrecarga de presión, pero también pueden aparecer en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) no obstructiva y se asocian con el desarrollo de insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica. La hipertrofia excéntrica se asocia generalmente con situaciones de sobrecarga de volumen y con disfunción sistólica. En muchas ocasiones, estas diferencias no se tienen en cuenta al hablar de la hipertrofia ventricular, lo que origina confusión y errores de interpretación.

### *Valoración de la hipertrofia mediante resonancia magnética cardíaca*

La resonancia magnética permite realizar medidas directas y precisas de la masa ventricular izquierda, sin la necesidad de realizar asunciones geométricas. La correlación de las medidas de masa ventricular por resonancia *ex vivo* con las obtenidas en la necropsia es excelente y la variabilidad inter- e intraobservador es muy baja. La elevada precisión y reproducibilidad hacen de la resonancia magnética el método ideal cuando se necesita una cuantificación *in vivo* exacta de la hipertrofia<sup>(4)</sup>. El problema de la resonancia es su alto coste en tiempo y dinero, y su limitada accesibilidad. Su uso también está limitado en pacientes obesos, que pueden no caber en el aparato, en los portadores de implantes metálicos, en individuos con claustrofobia y, lo que es más importante, en pacientes en fibrilación auricular cuando no se puede lograr una buena sincronización en la obtención de imágenes. A pesar de su alto coste, la resonancia puede resultar más económica que el ecocardiograma en estudios de investigación en los que se precise una valoración de la variación en la masa miocárdica, ya que su mayor precisión y reproducibilidad permite reducir mucho el tamaño muestral necesario.

### *¿Qué valores de masa ventricular indican que existe hipertrofia? ¿Cómo se deben indexar estos valores?*

La masa ventricular es una variable continua y cualquier definición de un límite de la normalidad está basada en datos estadísticos y es, en cierto modo, arbitraria. La masa normal es diferente en varones y mujeres, y depende de la raza, la edad, la talla, el peso, factores genéticos, de las cifras medias de tensión arterial en la población estudiada, etc. Para valorar la hipertrofia, en muchas ocasiones la masa ventricular se indexa en función de la superficie corporal, que se calcula a partir de la talla y el peso mediante fórmulas como la de Mosteller:  $SC = [(\text{peso} \times \text{altura})/3.600]^{1/2}$ . El problema al realizar este ajuste es que el sobrepeso presenta una relación directa con la hipertrofia ventricular. Al realizar el ajuste por superficie corporal, la hipertrofia que presentan los obesos, que en gran parte viene condicionada por su sobrepeso, es infraestimada. Es como si ajustásemos el cálculo de la masa ventricular en función de las cifras de tensión arterial. Por ello, a la hora de valorar la hipertrofia cuantitativamente, posiblemente es más correcto ajustar las medidas en función de la talla. Al realizar el ajuste de la masa en función de la superficie corporal o la talla, persiste una asociación residual entre masa/superficie corporal y superficie corporal, y entre masa/talla y talla. Esta asociación residual disminuye cuando se ajusta por la talla<sup>(2,7)</sup> y se han propuesto diferentes métodos similares de indexado, de los que resumimos los más utilizados en la **Tabla 2**, junto con diferentes valores propuestos para el diagnóstico de hipertrofia ventricular<sup>(5)</sup>.

**Tabla 2. Sistemas de indexado de la masa ventricular izquierda y criterios de hipertrofia ventricular propuestos en diferentes estudios**

| Criterio                                       | Límites propuestos para el diagnóstico de HVI (media + 2DE de controles) |                    |                    |
|--|--|--------------------|--------------------|
|  | Varones  | Mujeres            | Ambos sexos        |
| Masa (g)                                       | 259 <sup>(6)</sup>   | 166 <sup>(6)</sup> |                    |
| Masa/SC (g/m <sup>2</sup> )                    | 131 <sup>(6)</sup>   | 100 <sup>(6)</sup> | 125 <sup>(3)</sup> |
|  | 117 <sup>(7)</sup>   | 104 <sup>(7)</sup> |                    |
|  | 125 <sup>(8)</sup>   | 110 <sup>(8)</sup> |                    |
|  |  | 95 <sup>(9)</sup>  |                    |
| Masa/altura (g/m)                              | 143 <sup>(6)</sup>   | 102 <sup>(6)</sup> |                    |
| Masa/altura (g/m <sup>2</sup> ) <sup>(7)</sup> | 50 <sup>(7)</sup>  | 47 <sup>(7)</sup>  |                    |

En la práctica, en muchas ocasiones el concepto de hipertrofia se confunde con el de engrosamiento parietal y en pacientes donde los diámetros ventriculares son normales, el grosor parietal es el principal determinante de la existencia y grado de hipertrofia.

### ¿Hipertrofia fisiológica o patológica? ¿hipertrofia primaria o secundaria?

Entre los problemas más complicados en la práctica habitual en relación con la hipertrofia miocárdica están la distinción entre la hipertrofia fisiológica (que puede aparecer como adaptación normal en respuesta al entrenamiento físico) y la hipertrofia patológica (que se produce en las miocardiopatías primarias), y la distinción entre la hipertrofia de las miocardiopatías primarias y la hipertrofia secundaria a situaciones de sobrecarga de presión (hipertensión arterial –HTA–, estenosis aórtica) o de volumen (insuficiencias valvulares o cortocircuitos).

### Diagnóstico diferencial de la hipertrofia en el deportista

El diagnóstico diferencial entre miocardiopatía hipertrófica e hipertrofia del deportista es de gran trascendencia porque la MCH es una de las causas más frecuentes de muerte súbita en deportistas. La práctica de deporte con una elevada intensidad de entrenamiento produce fenómenos de adaptación cardiovascular que incluyen un aumento del grosor parietal y de la masa ventricular izquierda, así como un aumento de voltaje en el electrocardiograma. En la mayor parte de los deportes, la hipertrofia debida al entrenamiento es principalmente de tipo excéntrico, con aumento de los diámetros ventriculares y un grosor parietal relativo normal. En deportes con un componente isométrico importante, como el remo o el levantamiento de peso, sí puede producirse un aumento del grosor parietal relativo. En todo caso, la respuesta normal de hipertrofia es moderada<sup>(10,11)</sup>. En series de atletas olímpicos se ha visto que es excepcional que el grosor de la pared ventricular izquierda supere los 11-12 mm en mujeres y los 14 mm en varones, y estos grosores aparecen casi exclusivamente en remeros y ciclistas<sup>(12)</sup>. Cuando se superan estos valores, se debe considerar el diagnóstico de MCH. También se debe considerar el diagnóstico de MCH cuando el electrocardiograma, además de voltajes altos, muestra alteraciones importantes en la repolarización.

zación, como T negativas profundas. Estas alteraciones son más frecuentes en deportistas negros<sup>(13)</sup>. Algunos datos sugieren que en atletas negros la presencia de estos grados de hipertrofia y la presencia de voltajes altos con T negativas podrían considerarse como una respuesta normal. Pero creemos que es importante considerar que las muertes súbitas por MCH en deportistas en Estados Unidos son mucho más frecuentes en deportistas negros<sup>(14)</sup>. Este dato sugiere que la predisposición genética al desarrollo de hipertrofia patológica en respuesta al entrenamiento físico puede ser mayor en esta raza y quizá no debería considerarse una característica normal sin relevancia. En Italia, donde se realiza un estudio que incluye electrocardiograma en todos los deportistas y ecocardiograma en aquellos con electrocardiograma, historia o exploración anormal, se excluye de la competición a los deportistas con sospecha de MCH y la incidencia de muertes súbitas en deportistas por MCH es prácticamente nula. De todos modos, en deportistas de competición, la decisión de prohibir o desaconsejar la práctica deportiva puede tener consecuencias muy importantes y es una de las decisiones más difíciles que se pueden plantear al cardiólogo. Se han sugerido una serie de parámetros que pueden ayudar a tomar la decisión en casos dudosos (**Tabla 3**). Cada uno de estos parámetros tiene un valor relativo que se debe interpretar de forma individualizada. Uno de los factores más útiles es quizá uno de los menos utilizados, el estudio detallado de los familiares de primer grado. La identificación de alteraciones sugestivas de MCH en los padres, abuelos o hermanos del caso índice puede aclarar definitivamente el diagnóstico. Es necesario para ello un estudio completo de los familiares de primer grado, sobre todo de los que tienen más edad (donde hay más probabilidad de que un fenotipo con penetrancia incompleta se haya desarrollado). El diagnóstico genético puede ser definitivo si se identifica en el deportista alguna de las mutaciones previamente asociadas con el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica. De todos modos, hay que tener en cuenta que en cierto número de mutaciones todavía no está claro su papel patogénico. Por otra parte, si no se identifican mutaciones descritas o nuevas mutaciones en los genes estudiados, no se puede descartar que el deportista tenga una MCH. En pacientes con MCH diagnosticada por criterios habituales, sólo se identifica la mutación en un porcentaje que varía entre el 40 y el 60% de los casos.

### *Diagnóstico diferencial entre cardiopatía hipertensiva y miocardiopatía hipertrófica*

La HTA actúa sobre el corazón provocando hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que puede ser concéntrica y/o excéntrica. Esta hipertrofia es el marcador principal del riesgo de complicaciones a nivel cardíaco (cardiopatía isquémica –angina, infarto de miocardio–, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita) y cerebral (accidentes cerebrovasculares) en la HTA<sup>(3,6)</sup>. No todos los hipertensos desarrollan HVI ni lo hacen en el mismo grado. Existe una importante contribución de factores genéticos en el desarrollo de la HVI en respuesta a la HTA<sup>(15-17)</sup>. Se considera que el componente genético de la HTA es de aproximadamente un 30%, mientras que la heredabilidad de la masa ventricular izquierda es de hasta un 50%. La variación en la presión arterial explica como mucho un 25% de la variación en la masa ventricular izquierda<sup>(18)</sup>. Nuestro grupo ha estudiado ecocardiográficamente a más de 800 hipertensos proce-

**Tabla 3. Datos útiles para realizar el diagnóstico diferencial entre corazón de atleta y miocardiopatía hipertrófica**

| Sugestivo de corazón de atleta   | Sugestivo de miocardiopatía hipertrófica  |
|--|---|
| Grosor parietal $\leq 13$ mm en mujeres y $\leq 14$ mm en varones                    | Grosor máximo $> 13$ en mujeres y $> 14$ mm en varones  |
| Diámetro diastólico ventrículo izquierdo aumentado y grosor parietal relativo normal | Diámetro diastólico de ventrículo izquierdo no aumentado y grosor parietal relativo elevado                       |
| Aurícula izquierda no dilatada   | Aurícula izquierda dilatada   |
| Ausencia de obstrucción dinámica subaórtica, válvula mitral y papilares normales     | Presencia de obstrucción dinámica subaórtica. Anomalías primarias de válvula mitral y/o papilares                 |
| Función diastólica normal  | Alteración en la función diastólica   |
| Disminución del grosor parietal tras interrumpir el entrenamiento                    | Persistencia del engrosamiento parietal al interrumpir el entrenamiento   |
| Consumo de oxígeno por encima de los valores previstos por edad y sexo               | El consumo de oxígeno no alcanza el previsto en función de edad y sexo  |
| Electrocardiograma con repolarización normal   | Electrocardiograma con alteraciones marcadas en la repolarización   |
| Ausencia de ondas Q patológicas o trastornos de conducción intraventricular          | Presencia de ondas Q patológicas o trastornos conducción intraventricular   |
| Ausencia de miocardiopatía y antecedentes de muerte súbita en familiares             | Presencia de miocardiopatía o antecedentes de muerte súbita en familiares   |
| Ausencia de mutación en genes relacionados con la MCH                                | Presencia de mutación previamente asociada con la MCH o mutación en genes previamente implicados en la enfermedad |

dentes de consultas de cardiología y atención primaria. Aproximadamente el 50% de los casos no cumple criterios de hipertrofia ventricular izquierda y un 10% de los pacientes presenta grados de hipertrofia que pueden sugerir el diagnóstico diferencial con la MCH. Diversos estudios señalan que la probabilidad de identificar mutaciones mediante secuenciación de genes sarcoméricos en estos pacientes es baja, pero indudablemente hay pacientes con MCH en este grupo. En nuestra experiencia, en diversas ocasiones el estudio familiar de hipertensos añosos con hipertrofia severa (grosor parietal  $> 15$  mm) ha llevado al diagnóstico de MCH familiar, en ocasiones con formas severas de MCH en familiares jóvenes. El diagnóstico diferencial entre cardiopatía hipertensiva y MCH es, sobre todo, importante por sus implicaciones familiares. Por otra parte, el estudio familiar es una herramienta clave para este diagnóstico diferencial. Ante la sospecha de MCH en un paciente hipertenso con hipertrofia severa, nuestro manejo clínico es similar al que realizamos en la MCH y realizamos un estudio familiar completo. Si no se identifican otros familiares afectados, cuando se

trata de individuos jóvenes, siempre queda la duda de si podrían desarrollar la enfermedad más tardíamente. En estos casos, el diagnóstico genético puede ser de gran utilidad. La identificación de mutaciones previamente asociadas con la enfermedad (con un grado suficiente de evidencia) confirma el diagnóstico y permite seleccionar a los familiares que deben realizar un seguimiento ([www.healthincode.com/es/miocardio-patia-hipertrofica](http://www.healthincode.com/es/miocardio-patia-hipertrofica)).

## ¿CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE TRATAR UN PACIENTE CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA?

Diversos estudios han demostrado cómo la regresión de la hipertrofia miocárdica disminuye el riesgo de accidentes cerebrovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad total en pacientes con hipertensión. La hipertrofia ventricular izquierda se considera lesión de órgano diana en pacientes con hipertensión arterial y, según las guías de manejo de la hipertensión arterial, todos los pacientes con cifras de tensión superiores a 140 de sistólica o 90 mmHg de diastólica que tengan hipertrofia ventricular deben recibir tratamiento médico además de cambios en estilo de vida. Incluso, el tratamiento médico antihipertensivo se debe considerar en pacientes con hipertrofia ventricular que presenten tensión arterial normal-alta (sistólica entre 130 y 139, diastólica entre 85 y 89 mmHg)<sup>(8)</sup>. El tratamiento de la hipertensión en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda debe incluir si es posible los fármacos con los que se ha demostrado regresión de la hipertrofia, que incluyen inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como enalapril, lisinopril y fosinopril; bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, como candesartán, valsartán, irbesartán, losartán y telmisartán, y antagonistas del calcio, como el amlodipino, nefidipino y lacidipino<sup>(8)</sup>. La elección del fármaco inicial depende también de la existencia de otros factores individuales, como puede ser la existencia de diabetes (en este caso, se debe utilizar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un bloqueante de los receptores de la angiotensina). En estudios de comparación de fármacos, los betabloqueantes como atenolol y carvedilol han mostrado una menor regresión de la hipertrofia que los calcioantagonistas y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II. Sin embargo, en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y con dilatación del ventrículo izquierdo los betabloqueantes deben formar parte del tratamiento, asociados con diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina<sup>(8)</sup>.

Con mucha frecuencia, no se consigue un control adecuado de la tensión arterial con un solo fármaco y es necesario utilizar combinaciones. El tratamiento combinado es también una buena opción de inicio en pacientes con hipertensión grado II o III e hipertrofia ventricular izquierda. Las combinaciones deben incluir los fármacos citados previamente y, entre las asociaciones más interesantes, podemos incluir las de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina con diurético tiazídico o con antagonista del calcio, antagonistas de los receptores de la angiotensina con tiazidas o con antagonistas del calcio, antagonistas del calcio con tiazidas o antagonistas del calcio dihidropiridínicos con betabloqueante<sup>(8)</sup>.

En los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, el consenso actual es que el tratamiento no se dirige a reducir la hipertrofia, sino que está orientado al control de los

síntomas y la prevención de la muerte súbita. Los síntomas que pueden presentar estos pacientes incluyen la disnea, dolor torácico, palpitaciones, mareos y síncope. Diversos mecanismos están implicados en el desarrollo de estos síntomas y el tratamiento debe orientarse a los mecanismos específicos de cada paciente. En pacientes con obstrucción dinámica subaórtica significativa (en reposo o provocable) el tratamiento se orienta fundamentalmente a la reducción de la obstrucción y se basa en el empleo de betabloqueantes, a los que se puede asociar la disopiramida. En pacientes con intolerancia o contraindicación para los betabloqueantes se pueden emplear antagonistas del calcio con efecto inotrópico negativo, como verapamilo o diltiazem. Pero especialmente con el verapamilo se debe ser muy prudente en pacientes con obstrucción severa, porque su efecto vasodilatador periférico puede provocar graves aumentos del gradiente y se han descrito casos de edema pulmonar secundario. En los pacientes que no presentan obstrucción dinámica, la disnea suele estar en relación con la disfunción diastólica (que también desempeña un papel importante en pacientes con formas obstructivas) y pueden ser desencadenados por taquiarritmias, sobre todo por el desarrollo de fibrilación auricular. En estos casos, la bradicardización que permite una diástole más prolongada es beneficiosa y es la base de la eficacia de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y de los beta bloqueantes. El uso de diuréticos en dosis bajas suele ser muy eficaz para mejorar los síntomas en estos pacientes. La reversión farmacológica o mediante cardioversión eléctrica de la fibrilación auricular también proporciona mejoría sintomática. La amiodarona reduce y retrasa las recurrencias de la fibrilación auricular, aunque su uso se ve condicionado por sus frecuentes efectos secundarios.

En pacientes con angina sin obstrucción subaórtica y sin enfermedad coronaria el tratamiento se basa en el uso de verapamilo o de betabloqueantes. Un porcentaje relevante de pacientes presentan trastornos de conducción, incluyendo enfermedad del seno, síndromes braditaquicardia y bloqueos auriculoventriculares que pueden agravarse con el tratamiento médico. En estos pacientes puede ser necesario el implante de marcapasos. En ocasiones, la única forma de controlar las taquiarritmias y sus efectos es la ablación del nodo aurículo-ventricular<sup>(19)</sup>.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva que tienen síntomas relevantes refractarios a tratamiento médico son candidatos a tratamiento intervencionista y las opciones son la cirugía (que puede incluir, además de la miectomía, la intervención sobre la válvula mitral con plastia o recambio mitral), la ablación septal con alcohol y el implante de marcapasos con intervalo PR corto. Cada una de estas técnicas tiene sus indicaciones y contraindicaciones, sus adeptos y sus detractores. Va más allá del objetivo de esta revisión el discutir este tema que, en nuestra opinión, merece un capítulo aparte dentro de las decisiones difíciles en cardiología. La prevención de la muerte súbita es también un tema importante y complejo que hemos revisado en otras monografías<sup>(19)</sup>.

Como hemos dicho antes, en general se considera que no hay indicación de tratamiento en pacientes con miocardiopatía hipertrófica asintomáticos (salvo los tratamientos indicados como prevención de la muerte súbita en pacientes que presenten factores de riesgo). Sin embargo, la evidencia obtenida en pacientes con hipertrofia secundaria, como los hipertensos, y en la miocardiopatía dilatada, sugieren que las actuaciones

nes dirigidas a reducir la hipertrofia y la fibrosis miocárdica podrían ser beneficiosas. Es necesario realizar ensayos clínicos sobre estos aspectos para que podamos ofrecer a estos pacientes tratamientos que modifiquen de forma favorable el curso de su enfermedad, al igual que ha ocurrido en otras miocardiopatías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mirvis DM, Golberger AL. Electrocardiography. En: Braunwald E, Zipes P, Libby P (eds). Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 82-128.
2. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55: 613-8.
3. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential Hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 345-52.
4. Myerson SG, Bellenger NG, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension*. 2002; 1; 39: 750-5.
5. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 641-7.
6. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
7. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, De Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations an impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251-60.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea; Sociedad Europea de Cardiología. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (9): 968.e1-94.
9. Members of the Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiograph* 2005; 18: 1440-63.
10. Pelliccia A. Athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2000; 2: 166-71.
11. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firoozi S, Elliott PM, McKenna WJ. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1431-6.
12. Whyte GP, George K, Sharma S, Firoozi S, Stephens N, Senior R, McKenna WJ. The upper limit of physiological cardiac hypertrophy in elite male and female athletes: the British experience. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92: 592-7.
13. Balady GJ, Cadigan JB, Ryan TJ. Electrocardiogram of the athlete: an analysis of 289 professional football players. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1339-43.
14. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996; 276: 199-204.

15. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; 30: 1025-8.
16. Schunkert H, Brockel U, Hengstenberg C, Luchner A, Muscholl MW, Kurzidim K, Kuch B, Döring A, Riegger GA, Hense HW. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1685-91.
17. Swan L, Birnie DH, Padmanabhan S, Inglis G, Conell JM, Hillis WS. The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults. *Eur Heart J* 2003; 24: 577-82.
18. Fraser R. Studying genes and the development of cardiac hypertrophy: convenient intermediate phenotypes in man. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 873-4.
19. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *Eur Heart J* 2003; 24 (21): 1965-91.





