

# LO MEJOR DE LA CARDIOLOGÍA 2013

Resumen anual de los avances  
en investigación y cambios  
en la práctica clínica



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE

Cardiología

# Contenido

Prólogo.....	9
Comité Científico TIC de la SEC .....	11
Colaboradores.....	12
Síndrome de tako-tsubo e insuficiencia cardíaca en España.....	18
Mejor estrategia de revascularización en el diabético con enfermedad multivaso. Estudio FREEDOM.....	21
Angiografía coronaria por cardiorresonancia magnética: ¿es útil en la predicción de eventos? .....	24
Dos grados menos, mucho mejor .....	27
Diferencias en el uso de inótrupos en pacientes con insuficiencia cardíaca, según el hospital .....	30
Pronóstico de la estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente. Definiendo una nueva entidad.....	33
Troponinas elevadas, ¿es siempre infarto?.....	37
Factores relacionados con la duración de la estancia en pacientes con IAMSEST.....	39
Valoración cuantitativa de la insuficiencia mitral. Nuevas herramientas.....	42
Predicción de la supervivencia en la insuficiencia cardíaca .....	45
Ultrafiltración en el síndrome cardiorenal, ¿es útil? .....	48
Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular: prevalencia y pronóstico .....	51
¿Cuánto cuesta salvar la vida de un atleta?.....	54
Efectos de los fibratos en la insuficiencia renal. Revisión sistemática y metaanálisis.....	56
Análisis de hospitalizaciones repetidas para el ensayo EMPHASIS, una nueva metodología estadística.....	60
Mortalidad por infarto: comparación de tendencias entre España y Estados Unidos.....	63

Pulsioximetría en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda.....	66
Fibrilación auricular y tasa de ictus. Estrategia de control del ritmo versus control de frecuencia.....	69
La digoxina aumenta el riesgo de muerte en pacientes con fibrilación auricular.....	73
¿Es igual la respuesta diurética en pacientes obesos con insuficiencia cardiaca que en los no obesos? .....	76
Prevalencia y pronóstico del QRS ancho en la IC con función ventricular preservada y deprimida .....	79
¿Es segura la prueba de esfuerzo?.....	83
Posible efecto beneficioso de las estatinas en la cardiotoxicidad por antraciclinas .....	85
Resultados a largo plazo de la denervación renal en hipertensión refractaria. Ensayo Symplicity HTN-2.....	88
¿Nuevos predictores de riesgo vascular?.....	92
Estudio MESA en pacientes sin enfermedad CV: importancia de la disfunción sistólica .....	95
Reparación valvular en la insuficiencia mitral isquémica asociada a revascularización quirúrgica. Estudio RIME.....	97
¿Es segura la angioplastia sobre tronco no protegido? Resultados a largo plazo .....	101
Supervivencia a largo plazo en los pacientes diabéticos sometidos a CABG .....	104
AMG 145, un anticuerpo monoclonal efectivo en la reducción del LDL en la hipercolesterolemia familiar .....	108
Reducción de terapias inapropiadas y mortalidad a través de la modificación de la programación del DAI.....	112
Stent farmacológico vs. convencional en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST .....	116
Estatinas: factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y disminución del riesgo cardiovascular.....	119
Actualización de la FDA de la alerta de seguridad sobre los riesgos cardiovasculares asociados a la vareniclina .....	122

Una campaña de información y diagnóstico de la fibrilación auricular: la 'Semana del Pulso'.....	126
Hiperglucemia al ingreso y pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda .....	128
Valoración pronóstica por resonancia en post-IAM .....	131
Influencia del sexo en los tiempos de isquemia y eventos después de un infarto agudo de miocardio.....	134
DAI para prevención primaria. ¿Hay diferencias en la práctica diaria respecto a los ensayos clínicos?.....	137
¿Prevenir infartos con la dieta?.....	141
Eco tridimensional en la evaluación de la cardiotoxicidad.....	144
Nuevos anticoagulantes orales: ¿existe un efecto de clase?.....	147
Experiencia con el dispositivo de cierre de orejuela.....	151
¿Es la miectomía superior al mejor tratamiento médico en todos los pacientes con MHO? .....	154
Colchicina en prevención secundaria: ¿una nueva terapia específica para las placas vulnerables? .....	158
¿Son útiles los betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular? .....	161
Riesgos en la discontinuación de la anticoagulación. Hallazgos del estudio ROCKET-AF .....	164
Score pronóstico muy simple en insuficiencia cardiaca: 3C-HF.....	168
¿Cuánto debe durar la doble antiagregación tras un intervencionismo en SCA? .....	171
¿Podemos mejorar el poder discriminativo del <i>EuroSCORE</i> con algún marcador biológico?.....	174
¿Es seguro dar de alta en el mismo día un intervencionismo coronario percutáneo? .....	178
¿Qué ha pasado con la niacina? Análisis del HPS2-THRIVE.....	182
Bupropion para el abandono del hábito tabáquico en pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio .....	185

Pronóstico de los pacientes de edad avanzada a los que se ha diagnosticado miocardiopatía hipertrófica.....	188
Implicaciones clínicas de los test de provocación de espasmo coronario.....	191
¿Qué pasa con la antiagregación en pacientes en tratamiento con dabigatrán? .....	195
Pronóstico a largo plazo tras implante valvular aórtico transcatóter.....	198
La radioterapia para el cáncer de mama, ¿aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica?.....	201
Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable.....	204
Valor pronóstico del derrame pericárdico hemodinámicamente irrelevante en la IC crónica.....	208
Alopurinol reduce la masa ventricular en la cardiopatía isquémica.....	212
Valor pronóstico de la hiperglucemia en la insuficiencia cardíaca aguda.....	214
Papel del metabolismo del hierro en la insuficiencia cardíaca crónica.....	217
Éxito y complicaciones del tratamiento percutáneo de las oclusiones totales crónicas.....	220
¿Usar el ECG mejora la clasificación de Framingham del riesgo cardiovascular? .....	223
Diferencias a un año tras cirugía de revascularización coronaria con o sin bomba. Estudio CORONARY.....	225
Beneficios de la dieta mediterránea. Estudio PREDIMED.....	229
SYNTAX, seguimiento a cinco años: gramática y sintaxis de la revascularización coronaria.....	232
Levosimendán en la IC descompensada agudamente. Publicación tardía del REVIVE.....	236
Manejo de la taquicardia ventricular en una unidad especializada: resultados a largo plazo tras ablación.....	239
Cambio de prasugrel a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo.....	242
Valor pronóstico de la troponina I ultrasensible en la cardiopatía isquémica estable.....	244
CHADS <sub>2</sub> = 1: ¿anticoagulamos?.....	247

Utilizar dosis altas de estatinas se asocia a una mayor probabilidad de ingreso por insuficiencia renal aguda.....	250
Hallazgos de la coronariografía no invasiva en hipercolesterolemia familiar heterocigota asintomática.....	253
Estimulación biventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	257
Más atención para los jóvenes con antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca.....	260
Fibrinólisis o angioplastia primaria en IAM en las primeras tres horas. Estudio STREAM.....	262
Prescindir de la aspirina en paciente revascularizados en tratamiento con anticoagulación crónica.....	266
¿Son los betabloqueantes igual de útiles en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida y FA?.....	270
¿Tiene un papel la terapia de resincronización cardíaca en el QRS estrecho? Estudio LESSER-EARTH.....	273
La endocarditis infecciosa: implícita en las cartas de Lope de Vega y probable causa de su muerte.....	276
¿En qué consiste la Directiva Europea de Productos de Tabaco?.....	280
¿Fibrilación ventricular tras declampaje CEC?: a grandes males, viejos remedios.....	283
Implicaciones clínicas del estudio JUPITER en una cohorte europea. Estudio EPIC-Norfolk.....	287
Colchicina para prevenir la reestenosis de stent.....	290
Valor de la revascularización miocárdica en pacientes con isquemia silente y revascularización previa.....	292
Factores de riesgo para desarrollar una IC con fracción de eyección preservada. Estudio PREVEND.....	295
Seguridad de la práctica deportiva en deportistas con desfibriladores.....	298
Aldo-DHF: tratamiento con espirolactona en pacientes con IC y fracción de eyección preservada.....	300
¿Es necesario suspender la anticoagulación oral para implantar un marcapasos o un desfibrilador?.....	304

Más sobre el antagonismo de la aldosterona y el pronóstico de la IC con función deprimida.....	308
Resultados en la 'práctica clínica diaria' de dabigatrán en la fibrilación auricular. Registro nacional danés.....	311
Eficacia y seguridad de la triple terapia con prasugrel en el intervencionismo con anticoagulación oral.....	314
Troponina de alta sensibilidad vs. troponina convencional. ¿Qué aportan?.....	317
¿Cuál es la cifra objetivo de presión arterial en pacientes cardiopatía isquémica? .....	319
Prevención de la toxicidad miocárdica por quimioterapia.....	322
¿Qué novedades tenemos en las nuevas guías de hipertensión?.....	325
¿Qué válvula protésica en posición aórtica aconsejarías a un paciente mayor de 65 años?.....	329
Uso de dabigatrán en la 'práctica clínica diaria'. Datos post-comercialización en Dinamarca .....	333
Estatinas para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar recurrente.....	337
Ácidos grasos omega 3: sin beneficio en pacientes de alto riesgo cardiovascular.....	340
Impacto pronóstico de las complicaciones neurológicas en la endocarditis infecciosa.....	343
¿Resulta eficaz un control intensivo del estilo de vida en pacientes diabéticos?.....	346
¿Cómo seleccionar adecuadamente a los pacientes con hipertensión resistente para denervación renal? .....	348
Una nueva calculadora para la predicción de complicaciones renales en intervencionismo coronario.....	351
Resultados a largo plazo de la ablación con catéter de la fibrilación auricular.....	354
¿La determinación de citoquinas seriadas aporta información del pronóstico tras SCASEST?.....	357
Aspirina y clopidogrel en ataque isquémico transitorio. ¿Son iguales todos los territorios vasculares? .....	360
Efectividad y seguridad de la denervación simpática renal en la hipertensión refractaria a 6 meses.....	363

¿Habrá también curva en J en el colesterol LDL? .....	366
Pronóstico benigno de las pericarditis con o sin afectación miocárdica .....	369
¿Se puede predecir la respuesta a la resincronización cardíaca? .....	372
Influencia de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en la eficacia de la resincronización cardíaca.....	375
Frecuencia cardíaca y competencia cronotrópica en la IC tratada con betabloqueantes. ¿Más lento es mejor? .....	378
Calculadora de riesgo de sangrado gastrointestinal-beneficio cardiovascular de la aspirina .....	381
Guía de la EHRA para el uso de los nuevos anticoagulantes en práctica clínica.....	384
Resultados a largo plazo de la miomectomía quirúrgica en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva .....	387
¿Aporta algo la RMC para el pronóstico del SCACEST? .....	390
Tabaquismo y antiagregación: ¿fumadores con ventajas?.....	393
Evaluación de la ranolazina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y angina crónica estable.....	396
¿Hay tratamiento específico para la insuficiencia cardíaca con función conservada? .....	399
¿La insuficiencia cardíaca provoca cáncer?.....	402
Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis mecánicas .....	405
¿Tienen los deportistas de élite un menor riesgo cardiovascular?.....	408
¿Hacen falta más esfuerzos para disminuir el tiempo de angioplastia primaria más allá de los 90 min?.....	410
Intervencionismo coronario sobre lesiones no culpables en fase aguda del infarto. Estudio PRAMI .....	413
Tratamiento previo con prasugrel en el SCASEST. Estudio ACCOAST.....	416
Distribución de la grasa corporal e incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad global.....	419
Saxagliptina y efecto pronóstico cardiovascular. Ensayo SAVOR-TIMI 53 .....	422



Efectos de la serelaxina en subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Estudio RELAX-AHF.....	425
Contaminación ambiental y emisiones de vehículos relacionados con episodios de fibrilación auricular .....	429
Grasa abdominal y riesgo cardiometabólico: ¿qué puede aportarnos el TC?.....	432
¿Hay que intentar una revascularización completa?.....	435
Abordaje mínimamente invasivo para el recambio valvular aórtico: cuando el tamaño sí importa.....	437
Insuficiencia mitral funcional tras el infarto: influencia pronóstica, estructural y de ritmo.....	440
Rehabilitación cardiaca y supervivencia tras cirugía de revascularización coronaria.....	443
La seguridad en el quirófano de cirugía cardiaca es cuestión de todos.....	446
Diabetes, aliskiren e insuficiencia cardiaca. Estudio ASTRONAUT .....	449
Administración temprana de metoprolol en pacientes con IAM.....	452
Predictores de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular bajo una terapia correcta de anticoagulación .....	455
Endocarditis infecciosa en niños con cardiopatías congénitas: incidencia y predictores de riesgo .....	458
TRC y QRS: ¿estrecho también vale? .....	461
¿La hipoglucemia aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares? Datos del ensayo clínico ORIGIN .....	463
Influencia del lugar de acceso vascular en la angioplastia primaria .....	466
Complicaciones tromboembólicas tras la cardioversión de fibrilación auricular aguda .....	469
Tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular y el infarto de miocardio tras angioplastia .....	472
Créditos.....	475
Listado de recursos disponibles en la Web de la SEC .....	476

# Prólogo

Corría el año 2008 cuando los integrantes del Equipo Web & Multimedia de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), compuesto en su totalidad por profesionales de internet expertos en diferentes disciplinas ajenas a la medicina, emprendieron una firme labor de persuasión para convencernos de la necesidad de crear un nuevo formato online que sirviera para informar de las novedades publicadas en las revistas científicas internacionales más relevantes de nuestra especialidad. Tengo que reconocer que la primera impresión del grupo de doctores que integrábamos el comité responsable de esta área, dirigido por Esteban López de Sá e integrado por Pablo Avanzas, Jaime Fernández Bobadilla y yo mismo, no fue precisamente de entusiasmo ante la idea de vernos implicados... ¡en un blog!

Si bien el contenido del proyecto encajaba inicialmente con nuestras inquietudes y objetivos, el continente escogido para llevar a cabo la tarea no acababa de convencernos al ciento por ciento. Nuestro prejuicio hacia las bitácoras de salud estaba justificado por la experiencia vivida en el sector hasta ese momento, mayoritariamente centrada en temas abordados desde un punto de vista superficial o ligero, con profusión de datos ambiguos, cuando no inexactos, y una excesiva tendencia hacia el diagnóstico precipitado y la búsqueda de *segundas opiniones* en el ámbito clínico. Pero sobre todo, el aspecto que más nos retraía a la hora de transformarnos en médicos blogueros era desde luego la posibilidad (muy real) de tener que interactuar con lectores que nos reclamasen nuestras valoraciones personales en ámbitos de actividad de los cuales no fuéramos expertos, así como el riesgo (también probable) de recibir críticas o impertinencias de personas anónimas que se aprovecharan del medio para verter comentarios fuera de tono. Finalmente, sin la certeza plena de que el camino elegido fuera el correcto, cedimos al obstinado impulso del personal de internet de la SEC, quienes nos convencieron de que los ilusionantes pros debían inclinar la balanza mucho más que los temidos contras.

Seis años más tarde, es de justicia reconocer que el blog 'Cardiología hoy' se ha convertido en el proyecto vertebrador del contenido de actualidad generado en nuestra página web. Los miedos originales han demudado en convicción plena sobre el modelo y sus virtudes. El número creciente de visitas y comentarios recibidos en los artículos nos ratifica en la apuesta por este formato, no solo como difusor ideal de las novedades científicas y clínicas de la cardiología, sino también como una herramienta excelente para un debate serio y respetuoso entre todos los profesionales de la salud implicados en la patología cardiovascular. Aun así, debo reconocer públicamente

que el dato que más me reconforta en cuanto a la evolución de nuestro blog es el aumento paulatino en la nómina de autores y colaboradores, un crecimiento que cabe interpretar en clave de interés ascendente por la actividad y de prestigio acumulado durante este tiempo. Merecen especial mención por la consecución de este logro mis compañeros en el Comité TIC, los doctores Lorenzo Fácila y Rafael Vidal, con quienes he tenido el placer de trabajar en absoluta sintonía durante el bienio 2011-2013. Quede aquí constancia pública de mi gratitud a ambos por su inestimable dedicación y su generosidad con los proyectos online de la SEC.

Antes de terminar este prólogo resulta obligado hacer un reconocimiento a los 25 autores participantes y a la desinteresada colaboración que Bayer HealthCare mantiene con el blog desde su inicio. Tampoco puedo olvidar a los profesionales de la Casa del Corazón que nos coordinan y asesoran en la producción editorial y técnica de los contenidos, en especial a Fernando Fernández, Linda Ontiveros y Jesús de la Torre. Gracias a todos.

Ahora os invito a disfrutar de la recopilación de los artículos publicados en el blog 'Cardiología hoy' desde el 1 de noviembre de 2012 hasta el 30 de octubre de 2013, fecha de cierre de la edición de este libro electrónico. Si echas de menos algún post posterior, te invito a consultar el blog <http://cardiologiahoy.secardiologia.es>, donde podrás leer los contenidos actualizados diariamente.

Para mí este ebook es un tanto especial, ya que con él concluye mi etapa de vinculación al Comité TIC de la SEC. Se abre ahora una nueva etapa que ha de venir marcada por la continuidad de los éxitos de los últimos años, pero sin descuidar la necesaria renovación de ideas que contribuyan a seguir manteniéndonos en vanguardia. Desde otro papel y con otras funciones y responsabilidades, siempre estaré a disposición de la SEC para consolidar y fortalecer la excelencia de sus proyectos online. ¡Hasta siempre!

*Dr. Juan Quiles Granado*

*Unidad de Insuficiencia Cardíaca*

*Hospital Universitario San Juan de Alicante*

# Comité Científico TIC de la SEC



**Dr. Juan Quiles Granado**

Hospital Universitario San Juan (Alicante)



**Dr. Lorenzo Fácila Rubio**

Consorcio Hospitalario General de Valencia



**Dr. Rafael Vidal Pérez**

Hospital da Costa (Burela, Lugo)

# Colaboradores



**Dr. Iván Javier Núñez Gil**

Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)



**Dra. Gisela Ileana Feltes Guzmán**

Hospital Clínico San Carlos (Madrid)



**Dra. Ana Rodríguez-Argüeso**

Hospital Universitario San Juan (Alicante)



**Dra. Beatriz Miralles Vicedo**

Hospital Universitario San Juan (Alicante)



**Dr. Vicente Montagud Balaguer**

Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón



**Dr. Pablo Avanzas Fernández**

Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)



**Dra. Ana María Peset Cubero**

Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón



**Dr. Armando V. Mena Durán**

Hospital General Universitario de Valencia



**Dr. Manuel Barreiro Pérez**

Hospital Universitario Central de Asturias



**Dr. Darío Sanmiguel Cervera**

Hospital General de Valencia



**Dra. Regina Dalmau González-Gallarza**

Hospital Universitario La Paz (Madrid)



**Dr. Sergio Raposeiras Roubín**

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela



**Dra. María del Pilar Cabanas Grandío**

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela



**Dra. Rosa María Agra Bermejo**

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela



**Dr. Alejandro Rodríguez Vilela**

Hospital Arquitecto Marcide (Ferrol)





**Dr. Ignasi Duran Robert**

Hospital Quirón (Barcelona)



**Dr. Josep Guindo Soldevilla**

Hospital Parc Tauli (Sabadell) y Hospital Quirón (Barcelona)



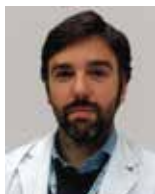
**Dr. Tomás Datino Romaniega**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)



**Dra. María José Bosch Campos**

Hospital de La Plana



**Dr. Borja Aguilar Fernández-Abellán**

Profesor Becario de la Universidad Rey Juan Carlos (Madrid)



**Dr. Guillermo Isasti Aizpurua**

Hospital Universitario de Ceuta



**Dra. Eva Rumiz González**

Consorcio Hospitalario General de Valencia

© 2013 Sociedad Española de Cardiología  
C/ Nuestra Señora de Guadalupe, 5. 28028 Madrid (España)  
ISBN: 978-84-616-7545-6  
[www.secardiologia.es](http://www.secardiologia.es)

# Síndrome de tako-tsubo e insuficiencia cardiaca en España

Dr. Iván Javier Núñez Gil

2 de noviembre de 2012

Registro de origen español al respecto de la incidencia de insuficiencia cardiaca en pacientes diagnosticados con síndrome de tako-tsubo.

El síndrome de tako-tsubo es una miocardiopatía reversible que mimetiza clínicamente un síndrome coronario agudo, y se encuadra en el grupo de las conocidas como miocardiopatías de estrés.

El artículo que comentamos en esta ocasión, publicado en la Revista Española de Cardiología, presenta la experiencia de varios hospitales españoles en cuanto a la mencionada enfermedad.

Partiendo del hecho de que el síndrome de tako-tsubo (también conocido como *apical ballooning* o 'síndrome del corazón roto') induce un grado variable de disfunción ventricular izquierda, el objetivo del trabajo fue determinar su pronóstico a corto y largo plazo, valorar la incidencia de insuficiencia cardiaca en este ámbito, así como los factores de riesgo relacionados con su desarrollo y su influencia en la evolución posterior.

De manera resumida, se recogieron prospectivamente las características clínicas y los eventos durante el ingreso hospitalario y durante el seguimiento de cien pacientes con síndrome de tako-tsubo. Se llevó a cabo un análisis estratificado en relación con el desarrollo de insuficiencia cardiaca (Killip II) durante el ingreso índice.

La gran mayoría (89%) fueron mujeres, generalmente postmenopáusicas, con una media de edad de 68 años. Evolutivamente, 70 pacientes cursaron sin insuficiencia cardiaca; pero otros 30 de ellos sufrieron síntomas variables de congestión. Así, 15 presentaron Killip II; 5 Killip III, y 10, Killip IV. Los factores de riesgo cardiovascular, diabetes incluida, fueron frecuentes pero se dieron más en el grupo con insuficiencia cardiaca.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue inferior en aquellos con insuficiencia cardiaca al ingreso (51% frente al 42%;  $p < 0,01$ ). No se detectaron

diferencias en cuanto a los tratamientos (antitrombótico, antihipertensivos, estatinas, etc.) previos al ingreso ni en los biomarcadores de necrosis.

Durante una mediana de seguimiento de 1.380 días, se observaron más complicaciones intrahospitalarias y en la cohorte con insuficiencia cardiaca tanto para la variable combinada como para muerte.

Con los datos anteriores en mente, los autores concluyen que en el síndrome de Takotsubo, la insuficiencia cardiaca es frecuente, alcanzando casi una tercera parte de los casos. Dicha complicación, se observa sobre todo en pacientes con más comorbilidades y peores clases funcionales previas y se asocia a más eventos adversos, tanto durante el ingreso como en el seguimiento a largo plazo. El pronóstico a largo plazo es generalmente bueno, aunque la insuficiencia cardiaca supone un factor de peor pronóstico tras el alta.

## Comentario

El artículo, además de suponer la serie más extensa sobre el *apical ballooning* publicada en nuestro medio, representa una instantánea fiel de lo que supone la práctica clínica diaria en nuestro entorno.

El interés de la serie radica en que da una visión, afortunadamente optimista, a mediano y largo plazo sobre lo que ocurre con este tipo de enfermos. Estos datos permiten contestar de manera razonable las preguntas que realizan los pacientes cuando ingresan en un hospital con un proceso de este tipo: ¿qué vida voy a poder hacer?, ¿ahora qué?, ¿me va a volver a ocurrir con otro disgusto?, etc.

En relación con el síndrome de tako-tsubo, que ahora se diagnostica cada vez más (uno no sabe si es por mejor conocimiento de los médicos, porque cada vez somos más agresivos haciendo coronariografías o por la crisis generalizada existente con todo el mundo agobiado o por todos los anteriores), hay que mencionar que está en marcha el Registro Nacional Multicéntrico sobre el síndrome de tako-tsubo (RETAKO), auspiciado por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la SEC. Para saber más:

[Registro RETAKO](#)

[Registro RETAKO. Congreso SEC 2012](#)

La participación es voluntaria y está abierta a los grupos interesados. Para más información contactar mediante el correo electrónico: [retako@secardiologia.es](mailto:retako@secardiologia.es)

---

## Referencia

Síndrome de tako-tsubo e insuficiencia cardíaca: seguimiento a largo plazo

- Núñez-Gil IJ, Molina M, Bernardo E, Ibañez B, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, Vivas D, Feltes G, Luaces M, Alonso J, Zamorano J, Macaya C, Fernández-Ortiz A.
- Rev Esp Cardiol. 2012; 65:996-1002.

## Web Cardiología hoy

Síndrome de tako-tsubo e insuficiencia cardíaca en España

# Mejor estrategia de revascularización en el diabético con enfermedad multivaso. Estudio FREEDOM

Dr. Juan Quiles Granado

7 de noviembre de 2012

Estudio prospectivo aleatorizado en el que se compara la revascularización mediante cirugía o angioplastia en el paciente diabético con enfermedad multivaso.

La revascularización coronaria en pacientes con enfermedad multivaso es algo frecuente. De estos pacientes, el 25% son además diabéticos. En el estudio BARI, los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso que fueron revascularizados quirúrgicamente tuvieron una mayor supervivencia que con angioplastia con balón.

En los años siguientes, a pesar de las mejoras en los dispositivos de angioplastia y de la medicación concomitante, los estudios han mostrado de forma consistente una tendencia desfavorable (mayor número de eventos cardio y cerebrovasculares) en los pacientes tratados con angioplastia frente a cirugía.

En el estudio FREEDOM, recientemente presentado, se comparan las dos estrategias de revascularización en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, con la utilización de las técnicas contemporáneas, para decidir cuál es la mejor opción en estos pacientes. Se incluyeron 1.900 pacientes diabéticos con enfermedad multivaso conocida (estenosis >70% en dos o más arterias coronarias), los cuales fueron aleatorizados a someterse a angioplastia o cirugía.

En la angioplastia debían utilizarse *stents* farmacoactivos y doble antiagregación durante un año y en la cirugía se recomendaba la utilización de puentes arteriales. El objetivo primario del estudio fue la combinación de muerte, IAM no mortal y ACV no mortal. Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 2 años (mediana entre los supervivientes 3,8 años).

La edad media de los pacientes fue de 63,1±9,1 años, 29% eran mujeres y el 83% tenían enfermedad de tres vasos. El objetivo primario fue más frecuente en el grupo de

angioplastia ( $p = 0,005$ ), con la separación de las curvas empezando a partir de los dos años. A los cinco años las tasas de eventos fueron del 26,6% en el grupo de angioplastia y del 18,7% en el grupo de cirugía. El beneficio de la cirugía fue alcanzado a expensas de una menor tasa de infarto de miocardio ( $p < 0,001$ ) y de muerte por cualquier causa ( $p = 0,049$ ). Por el contrario, las tasas de ACV fueron más frecuentes en el grupo quirúrgico, con tasas a 5 años de 2,4% en el grupo de angioplastia y 5,2% en el grupo quirúrgico ( $p = 0,03$ ).

Con estos datos, los autores concluyen que para los pacientes con diabetes y enfermedad coronaria multivaso, la cirugía fue superior a la angioplastia, con una reducción significativa de la tasa de muerte e infarto de miocardio, pero con una mayor tasa de accidente cerebrovascular.

## Comentario

La cirugía de revascularización coronaria había demostrado anteriormente un mejor resultado en el subgrupo de pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Los avances en los materiales, con la utilización de *stents* farmacoactivos, así como los avances en la terapia antiagregante podían mejorar los resultados en este subgrupo de pacientes, por lo que una nueva comparación de ambas estrategias, utilizando los mejores tratamientos disponibles, era procedente.

Los resultados del estudio FREEDOM no dejan lugar a dudas de que la mejor alternativa para el tratamiento de revascularización del paciente diabético con enfermedad multivaso es la revascularización quirúrgica, que consigue no solo una reducción de los eventos combinados sino también de la mortalidad global.

---

## Referencia

### Strategies for Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes

- Michael E. Farkouh, Michael Domanski, Lynn A. Sleeper, Flora S. Siami, George Dangas, Michael Mack, May Yang, David J. Cohen, Yves Rosenberg, Scott D. Solomon, Akshay S. Desai, Bernard J. Gersh, Elizabeth A. Magnuson, Alexandra Lansky, Robin Boineau, Jesse Weinberger, Krishnan Ramanathan, J. Eduardo Sousa, Jamie Rankin, Balram Bhargava, John Buse, Whady Hueb, Craig R. Smith, Victoria Muratov, Sameer Bansilal, Spencer King, Michel Bertrand and Valentin Fuster, for the FREEDOM Trial Investigators.
- N Engl J Med 2012; 367:2375-2384.

## Web Cardiología hoy

### Mejor estrategia de revascularización en el diabético con enfermedad multivaso. Estudio FREEDOM



# Angiografía coronaria por cardiorresonancia magnética: ¿es útil en la predicción de eventos?

Dra. Gisela Ileana Feltes Guzmán

9 de noviembre de 2012

Estudio retrospectivo que, en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, evalúa el papel pronóstico a dos años de la enfermedad arterial coronaria, evaluada mediante resonancia magnética.

Interesante estudio retrospectivo realizado en un centro de Japón a 207 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria a los que se les realizó una RMC de 1,5 T sin contraste con respiración libre, con adquisición 3D axial que permite la visualización de las arterias coronarias principales.

Se realizó un seguimiento medio de 25 meses para observar la ocurrencia de muerte, infarto no fatal, angina inestable que requiriera hospitalización y revascularización quirúrgica o percutánea. El 62% de los pacientes eran hombres, con una edad media de  $68 \pm 10$  años.

Las indicaciones más frecuentes para la realización del estudio fueron angina (49%), síncope, palpitaciones o múltiples factores de riesgo en los asintomáticos. Se encontró al menos una estenosis significativa en el 41% de los casos, siendo más propensos los hombres y de mayor edad. En el seguimiento se registraron cinco eventos severos (una muerte y cuatro anginas inestables), todos en los pacientes con estenosis en la RMC. Además, 25 pacientes con lesiones se sometieron a revascularización dentro de los 90 días del estudio y derivados de este, mientras que ninguno del grupo sin lesiones significativas.

La revascularización tardía también fue significativamente mayor en el primer grupo. La tasa anual para eventos cardíacos totales en pacientes con estenosis vs. sin estenosis fue de 6,3% vs. 0,3%,  $p = 0,017$  para todos los eventos.

## Comentario

Aunque la RMC aún tiene limitaciones en la visualización de las arterias coronarias por su resolución espacial, tiempo de adquisición, etc., actualmente la utilización de secuencias especiales en 3D permite la observación de las coronarias con alta correlación con la angiografía convencional. Entre las ventajas de la utilización de la RMC están la no utilización de radiaciones ionizantes, no utilización de medios de contraste en este tipo de adquisiciones y la poca limitación producida por el calcio, en comparación con la tomografía multidetector (TCM).

Mientras que con la TCM ya ha sido ampliamente demostrado su valor pronóstico, este es el primer estudio con RMC en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria en el que se determina que la presencia de lesiones significativas están relacionadas con alta incidencia de eventos cardíacos, mientras que, también de fundamental importancia, su ausencia está ligada a un excelente pronóstico.

Se está trabajando actualmente en muchos aspectos que podrían mejorar la visualización de las arterias coronarias, como son la mayor compensación de movimiento, la utilización de mayor número de , el uso de contrastes específicos y vasodilatadores, la mayor rapidez de adquisición y resolución espacial, y el uso de campos magnéticos más potentes.

En centros experimentados, la angiografía por RMC hoy puede considerarse igual a la TCM, incluso mejor en pacientes con mucho calcio. Sin embargo, el valor agregado de la RMC en términos de evaluación de perfusión con estrés, motilidad parietal y realce tardío la convierten en el método de elección para la evaluación de pacientes con enfermedad coronaria.

La RMC está evolucionando, no solo en aspectos como la caracterización tisular, sino también en la evaluación de lesiones coronarias, siendo una técnica segura, que sin radiaciones ni contrastes nos aporta información con un alto valor predictivo, como vemos en este estudio, aunque todavía le quede mucho camino por recorrer.

---

## Referencia

Prognostic Value of Coronary Magnetic Resonance Angiography for Prediction of Cardiac Events in Patients With Suspected Coronary Artery Disease

- Yeonyee E. Yoon, Kakuya Kitagawa, Shingo Kato, Masaki Ishida, Hiroshi Nakajima, Tairo Kurita, Masaaki Ito, Hajime Sakuma, MD.
- J Am Coll Cardiol. 2012;60(22):2316-2322.

## Web Cardiología hoy

Angiografía coronaria por cardiorresonancia magnética: ¿es útil en la predicción de eventos?

# Dos grados menos, mucho mejor

Dr. Juan Quiles Granado

12 de noviembre de 2012

Estudio en el que se comparan los resultados del tratamiento con hipotermia a dos temperaturas diferentes, en supervivientes de una parada cardíaca extrahospitalaria.

Los pacientes que han sufrido una parada cardíaca extrahospitalaria pueden sufrir daño cerebral, que está directamente relacionado con el tiempo transcurrido desde la parada hasta el retorno de la circulación espontánea.

Datos experimentales y clínicos han confirmado el efecto neuroprotector de la hipotermia leve o moderada (30°C a 35°C), probablemente actuando sobre múltiples vías deletéreas. Por eso, las guías de la *ILCOR* y la *ERC* recomiendan la hipotermia terapéutica para los adultos comatosos después de una parada extrahospitalaria resucitada, con ritmo inicial de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso.

La temperatura objetivo recomendada es de 32°C a 34°C durante 12 a 24 horas, sin embargo, se desconoce cuál es el nivel óptimo de enfriamiento. El objetivo de este estudio piloto fue obtener datos iniciales sobre el efecto de diferentes niveles de hipotermia, con la hipótesis de que temperaturas más bajas se asociarían a una mejor supervivencia y un mejor resultado neurológico.

En el estudio se incluyeron pacientes que habían sufrido una parada cardíaca extrahospitalaria presenciada entre marzo de 2008 y agosto de 2011. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir hipotermia a 32°C o 34°C y estratificados en función de que el ritmo inicial fuera un ritmo desfibrilable o asistolia. La temperatura objetivo se mantuvo durante 24 horas, seguida por 12 a 24 horas de recalentamiento controlado. El objetivo primario fue la supervivencia libre de la dependencia severa (índice de Barthel  $\geq 60$  puntos) a los seis meses.

Se incluyeron 36 pacientes (26 ritmo desfibrilable, 10 asistolia), con 18 asignados a 34°C y 18 a 32°C. Ocho de los 18 pacientes en el grupo de 32°C (44,4%) cumplieron con el criterio principal de valoración en comparación con 2 de 18 en el grupo de 34°C (11,1%) (*log-rank*  $p = 0,12$ ).

Todos los pacientes cuyo ritmo inicial fue asistolia murieron antes de los seis meses en ambos grupos. Ocho de los 13 pacientes con ritmo desfibrilable inicial asignados a 32°C (61,5%) estaban vivos libres de dependencia severa a los seis meses, en comparación con 2 de 13 (15,4%) asignados a 34°C (*log-rank*  $p = 0,029$ ).

La incidencia de complicaciones fue similar en ambos grupos, a excepción de la incidencia de convulsiones clínicas, que fue menor (1 frente a 11,  $p = 0,0002$ ) en los pacientes asignados a 32°C en comparación con 34°C. Por el contrario, hubo una tendencia hacia una mayor incidencia de bradicardia (7 frente a 2,  $p = 0,054$ ) en los pacientes asignados a 32°C. Aunque los niveles de potasio disminuyeron en mayor medida en los pacientes asignados a 32°C, la incidencia de hipopotasemia fue similar en ambos grupos.

Con estos resultados, los autores concluyen que un nivel más bajo de enfriamiento puede estar asociado con un mejor resultado en los pacientes que sobreviven a una parada extrahospitalaria, siempre que su ritmo inicial sea un ritmo desfibrilable, aunque estos resultados deberán ser corroborados en estudios de mayor amplitud.

## Comentario

Este interesante trabajo desarrollado por investigadores del Hospital La Paz de Madrid pone de manifiesto que con una pequeña modificación de la temperatura a la que se realiza la hipotermia, con una reducción de dos grados respecto a la técnica estándar, se pueden obtener importantes beneficios en cuanto a secuelas neurológicas.

Uno de los problemas más importantes de los supervivientes de paradas cardíacas extrahospitalarias son las discapacidades resultantes de los daños neurológicos. La hipotermia puede reducir el daño cerebral y la técnica ha avanzado de tal manera, que actualmente es posible controlar de forma precisa el nivel de refrigeración con el uso de dispositivos con control automático de temperatura.

Los autores de este trabajo -presentado durante el Congreso AHA 2012 y publicado en *Circulation*-, han demostrado que el enfriamiento a 32°C vs. 34°C en los supervivientes comatosos de un paro cardíaco extrahospitalario con ritmo desfibrilable es seguro y puede estar asociado con un mejor resultado, por lo que esta observación merece una mayor investigación en un ensayo clínico a gran escala.

---

## Referencia

Hypothermia in Comatose Survivors From Out-of-Hospital Cardiac Arrest Pilot Trial Comparing 2 Levels of Target Temperature

- Esteban Lopez-de-Sa, Juan R. Rey, Eduardo Armada, Pablo Salinas, Ana Viana-Tejedor, Sandra Espinosa-García, Mercedes Martínez-Moreno, Ervigio Corral, José López-Sendon.
- doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136408.

## Web Cardiología hoy

Dos grados menos, mucho mejor

# Diferencias en el uso de inótrópos en pacientes con insuficiencia cardiaca, según el hospital

Dra. Eva Rumiz González

14 de noviembre de 2012

Este estudio busca determinar la variación hospitalaria existente en cuanto al uso de agentes inotrópicos en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada.

Para ello se analizaron datos provenientes de 376 hospitales americanos, incluyendo 189.948 hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca descompensada entre los años 2009 y 2010. Del conjunto total de hospitalizaciones el 7,2% incluyó dentro de su tratamiento algún agente inotrópico. La tasa estandarizada de riesgo de uso de inotrópicos, varía del 0,9% al 44,6% (mediana 6,3%, rango intercuartil 4,3% a 9,2%).

Se identificaron varios modelos hospitalarios basados en el tipo de inotrópico utilizado: predominantemente dobutamina (29% de los hospitales), predominantemente dopamina (25%), con predominio de milrinona (1%), dobutamina y dopamina (32%), y un modelo mixto incluyendo los tres agentes (13%).

Cuando se estudiaron los factores asociados con la variación interhospitalaria existente, el mejor modelo fue aquel que se ajustó a la patología del paciente y al efecto hospitalario individual (curvas ROC 0,77 a 0,88). Los coeficientes de correlación intraclase de los modelos (0,113 por cualquier inotrópico) indicaron que una proporción notable de la variación observada se debía al efecto hospitalario individual. Los diferentes porcentajes o modelos hospitalarios del uso de inotrópicos no se asociaron con diferencias en cuanto a longitud de la estancia hospitalaria o con el riesgo estandarizado de mortalidad.

Los autores concluyen que se encontraron diferencias notables en el uso de agentes inotrópicos en pacientes con insuficiencia cardiaca e indican la necesidad urgente de definir el uso adecuado de estos medicamentos, dada la escasa evidencia clínica disponible.

## Comentario

Un estudio muy interesante que pone de manifiesto el uso extendido de agentes inotrópicos a pesar de la falta de apoyo en las guías de práctica clínica.

Las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, reservan el uso de inotrópicos para aquellos pacientes con depresión severa del gasto cardíaco donde se vea comprometida la perfusión orgánica.

Registros previos sugieren que este subgrupo de pacientes representa alrededor del 3% de todos los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en el presente estudio y en otros previos, alrededor del 7-12% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada reciben tratamiento con agentes inotrópicos.

Apenas se disponen de estudios randomizados que nos permitan evaluar la eficacia y seguridad del uso de inotrópicos en insuficiencia cardíaca avanzada. Cuffe MS et al citado en este artículo, evaluó el efecto de la administración a corto plazo de milrinona en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada y depresión de la fracción de eyección, no candidatos inicialmente a la administración de inotrópicos.

En este estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria ni a los 60 días y sí se registró un mayor número de eventos adversos en comparación con placebo: hipotensión (10,7% vs. 3,2%;  $p < 0,001$ ) y arritmias auriculares (4,6% vs. 1,5%,  $p = 0,004$ ). Es llamativo que ambos grupos se encontraban tratados con fármacos que sí han demostrado disminución de la mortalidad en IC, solo el 22% recibía tratamiento con betabloqueantes.

Sin embargo, todos sabemos las diferencias entre los distintos tipos de agentes inotrópicos de los que disponemos en Europa y no se podría generalizar su uso a cualquier situación de descompensación de insuficiencia cardíaca ni todo paciente se beneficiaría por igual de cualquier tipo de agente inotrópico.

Por lo que este estudio pone de manifiesto la necesidad de nuevos estudios randomizados con los distintos inotrópicos disponibles.



---

## Referencia

Hospital Patterns of Use of Positive Inotropic Agents in Patients With Heart Failure

- Chohreh Partovian, Scott R. Gleim, Purav S. Mody, Shu-Xia Li, Haiyan Wang, Kelly M. Strait, Larry A. Allen, Tara Lagu, Sharon-Lise T. Normand, Harlan M. Krumholz.
- J Am Coll Cardiol. 2012;60(15):1402-1409.

## Web Cardiología hoy

Diferencias en el uso de inótropos en pacientes con insuficiencia cardiaca, según el hospital

# Pronóstico de la estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente. Definiendo una nueva entidad

Dr. Rafael Vidal Pérez

16 de noviembre de 2012

Estudio de diseño retrospectivo que analiza las diferencias pronósticas entre la estenosis aórtica severa por área valvular pero con gradientes bajos y bajo flujo, respecto a la estenosis aórtica severa por área valvular con gradientes transvalvulares altos y respecto a la estenosis aórtica moderada.

Este es un estudio interesante por el contexto en el que se plantea, en pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, ya que una discordancia entre el área valvular aórtica (AVA) en un rango severo y un gradiente en un rango moderado va a suponer una incertidumbre en cuanto a la severidad real de dicha estenosis y por tanto, del manejo terapéutico del paciente.

El objetivo planteado por Clavel y colaboradores fue el de comparar el pronóstico de los pacientes con un bajo flujo paradójico (FEVI  $\geq 50\%$  pero un volumen latido indexado  $< 35 \text{ ml/m}^2$ ), bajo gradiente (gradiente medio [GM]  $1,0 \text{ cm}^2$  y GM  $< 40 \text{ mm Hg}$ ) (grupo EAM).

La metodología planteada fue una cohorte prospectiva de pacientes con EA y FEVI  $\geq 50\%$ . Se identificaron 187 pacientes para el grupo de BGP-EAS. Esos pacientes fueron comparados tras selección retrospectiva de pacientes de similares características según 1) gradiente con 187 pacientes con EAM; y 2) según AVA, con 187 pacientes con AG-EAS.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: los pacientes con BGP-EAS tuvieron una supervivencia global reducida (1-año:  $89 \pm 2\%$ ; 5-años:  $64 \pm 4\%$ ) comparada con los pacientes con AG-EAS (1-año:  $96 \pm 1\%$ ; 5-años:  $82 \pm 3\%$ ) o EAM (1-año:  $96 \pm 1\%$ ; 5-años:  $81 \pm 3\%$ ). Tras ajustar por otros factores de riesgo, los pacientes con BGP-EAS presentaban un incremento de 1,71 veces en la mortalidad total y de 2,09 veces en la mortalidad cardiovascular comparados con los dos otros grupos. El recambio valvular aórtico se asoció significativamente con una mejoría de la supervivencia en el grupo AG-EAS (*hazard ratio*: 0,18;  $p = 0,001$ ) y en el grupo BGP-EAS (*hazard ratio*: 0,50;  $p = 0,04$ ) pero no en el grupo EAM.

Los autores concluyeron con estos resultados que el pronóstico de los pacientes con bajo-flujo, bajo gradiente y EA severa era definitivamente peor que el de aquellos con EA severa de alto-gradiente o el aquellos con EA moderada. El hallazgo de un bajo gradiente no puede excluir la presencia de una estenosis severa en un paciente con AVA pequeña y FEVI preservada y obligatoriamente debe impulsar una mayor investigación.

## Comentario

La estenosis aórtica (EA) se ha convertido en la enfermedad valvular más frecuente y tiene un pronóstico muy pobre cuando se deja sin tratar en pacientes sintomáticos. Dado que el recambio valvular aórtico -en los mejores casos- normaliza la supervivencia, un diagnóstico adecuado en tiempo y una correcta cuantificación de la EA serán cruciales. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la ecocardiografía como el método de elección, mientras que la cateterización está solo indicada cuando la ecocardiografía es no diagnóstica o discrepante con los datos clínicos.

De todas formas, la ecocardiografía permanece como algo marcadamente investigador dependiente en la práctica clínica diaria; se deben evitar las fuentes de error básicas tales como infraestimación de la velocidad por mala alineación de la señal *doppler* y el *jet* o errores de cálculo de flujo, lo cual requiere un entrenamiento especial y habilidades que pueden no estar frecuentemente presentes, dado el uso tan amplio de los ultrasonidos en el momento actual.

Es sabido que los parámetros primarios hemodinámicos para evaluar la severidad de una EA son el pico de velocidad del *jet*, gradiente medio y área valvular aórtica (AVA) calculada por ecuación de continuidad. Aunque el AVA siendo menos flujo-dependiente debería ser teóricamente el mejor parámetro, la velocidad y el gradiente transvalvular permanecen como las medidas más robustas y mejor reproducibles en la práctica diaria. Debido a que pequeños cambios del AVA en un rango entre 1,2 y 0,8 cm<sup>2</sup> pueden causar cambios altamente significativos en las consecuencias hemodinámicas desde no importantes hasta una obstrucción severa del flujo, unas técnicas de medida muy finas serían necesarias para caracterizar la severidad de la estenosis en base solo al AVA. Dado que estas técnicas no están disponibles hay que seguir una aproximación integrada que incluya AVA, velocidad/gradiente, FEVI, flujo y presentación clínica.

En este contexto debemos evaluar la pertinencia del estudio de Clavel y colaboradores que buscan eliminar las discrepancias entre estudios previos que se iniciaron en 2007

por los estudios de Dusmenil, y confirmar el concepto de EA severa con paradójico bajo flujo y bajo gradiente.

La principal limitación de este estudio va a ser el diseño retrospectivo, obtenido de los datos consecutivos de evaluación de EA en un laboratorio de ecocardiografía, pero los datos de pronóstico se obtuvieron retrospectivamente de registros de defunción y estado vital. Además no se evaluaron factores de riesgo de progresión de la enfermedad descritos en otros estudios (por ejemplo, strain longitudinal de VI, volumen de aurícula izquierda, péptido natriurético-tipo B, y calcificación valvular) lo que limitará la caracterización de los diferentes grupos de estudio.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, Helmut Baumgartner, afirma que el cómo seleccionar aquellos pacientes que definitivamente tienen una EA severa y cuáles son los que más probablemente se podrían beneficiar de una cirugía, todavía necesitan ser mejor definidos.

No querría finalizar sin recomendar la lectura de dos interesantes revisiones publicadas recientemente al respecto de este tema que pueden ampliar el conocimiento sobre esta entidad:

- [Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis With Normal and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction, en J Am Coll Cardiol 2012;60:1845-53.](#)
- [Risk Stratification in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Critical Appraisal, en Eur Heart J \(2012\) 33 \(19\): 2377-2387.](#)

Creo que seguiremos recibiendo nuevas informaciones pertinentes en los próximos años dado que es un campo que está cobrando mucho interés últimamente, permanecer atentos a este blog para seguir informados.

---

## Referencia

Outcome of Patients With Aortic Stenosis, Small Valve Area, and Low-Flow, Low-Gradient Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

- Marie-Annick Clavel, Jean G. Dumesnil, Romain Capoulade, Patrick Mathieu, Mario Sénéchal, Philippe Pibarot
- J Am Coll Cardiol 2012; 60:1259-67.

## Web Cardiología hoy

Pronóstico de la estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente. Definiendo una nueva entidad

# Troponinas elevadas, ¿es siempre infarto?

Dra. Ana Rodríguez-Argüeso

19 de noviembre de 2012

Se trata de un artículo de revisión del Grupo de Trabajo Universal para la Definición de Infarto de Miocardio en el que se destaca la importancia de las distintas causas de elevación de troponinas y sus diferentes implicaciones clínicas.

El consolidado papel de las troponinas en el diagnóstico de infarto de miocardio queda eclipsado en el espectro de la insuficiencia cardiaca por la elevación persistente de éstas en los diversos escenarios clínicos de esta enfermedad. Ha quedado demostrado en numerosos estudios que saber cuándo atribuir los altos valores de este marcador a causas cardiacas o a otros mecanismos, supone un reto en el manejo de este tipo de pacientes.

En primer lugar, ante una elevación brusca de troponina durante un episodio de insuficiencia cardiaca aguda, será prioritario descartar un infarto de miocardio tipo I (rotura/ulceración de placa aterosclerótica). Existen estudios que demuestran que los pacientes con ICA y acentuada elevación de estos marcadores, presentan síntomas más severos, requieren medidas de soporte más agresivas y sufren peores desenlaces en su evolución. Si bien, ha sido ampliamente descrita la frecuente presencia de concentraciones elevadas circulantes de estas tanto en insuficiencia cardiaca aguda como en la crónica sin relación con el IM de tipo I.

No obstante, existe un segundo escenario en el que se elevan estos biomarcadores en relación con un tipo de IM causado por factores hemodinámicos y biomecánicos subyacentes. Es común en pacientes diabéticos o con aterosclerosis extensa, la liberación de troponinas al torrente circulatorio por: disfunción endotelial, isquemia subendocárdica (agravada por anemia o hipotensión), presiones de llenado elevadas y rigidez del miocardio.

Dado que la clínica típica sugestiva de isquemia no siempre está presente, será adecuado realizar mediciones seriadas para situar los valores en el contexto de su elevación. Existe evidencia en la bibliografía de la relación existente entre curvas de troponinas en ascenso y mayor mortalidad de estos pacientes frente a los que presentan curvas estables en meseta.

Por último, los autores hacen mención a causas extracardiacas de liberación de troponinas al torrente sanguíneo como bien las distrofias musculares, procesos inflamatorios sistémicos o autoinmunes y la insuficiencia renal. Respecto a este último punto, enfatizan en la relación existente entre la elevación de estos marcadores y el daño del miocardio producido por la propia afectación de la enfermedad a nivel sistémico, y no por la disminución del filtrado glomerular. Por tanto, desaconsejan caer en el error de atribuir una elevación de troponinas a un falso positivo debido a una probable disminución del aclaramiento renal causado por la propia patología.

Como conclusión, los autores recomiendan poner en contexto los valores de troponinas con la clínica presentada durante el episodio. Recuerdan que en los episodios de ICA cabría descartar en primer lugar un IM como precipitante de la misma. Aunque con la llegada de las troponinas de alta sensibilidad se ha disparado el número de mediciones con resultados positivos significativos, un gran número de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica presentan valores elevados de forma crónica. Aquellos con valores elevados y/o con curvas en marcado ascenso, presentarán peor evolución y desarrollo que los que mantengan unos valores estables.

---

## Referencia

[Troponin Elevation in Patients With Heart Failure: On Behalf of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section](#)

- James L. Januzzi Jr, Gerasimos Filippatos, Markku Nieminenand Mihai Gheorghide.
- Eur Heart J (2012) 33 (18): 2265-2271.

## Web Cardiología hoy

[Troponinas elevadas, ¿es siempre infarto?](#)

# Factores relacionados con la duración de la estancia en pacientes con IAMSEST

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

21 de noviembre de 2012

Existen pocos datos acerca de los factores relacionados con la estancia en los pacientes que presentan un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Este estudio de más de 39 mil pacientes lo analiza con resultados muy interesantes.

Existe una heterogeneidad significativa en la estancia hospitalaria en los pacientes ingresados con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, por otro lado se sabe poco sobre los factores relacionados con la estancia hospitalaria.

En este estudio se incluyeron 39.107 pacientes con IAMSEST ingresados en 351 hospitales que siguen los protocolos de manejo de síndrome coronario agudo desde el 1 enero de 2007 hasta el 31 marzo de 2009 a los que se les realizó cateterismo cardiaco y sobrevivieron al alta. Se clasificó la duración de la estancia en 4 grupos (4 días).

La mediana general (25, 75) de la duración de la estancia fue de 3 (2, 5) días. Los pacientes con una duración de la estancia de >2 días fueron mayores con más comorbilidades, pero eran menos propensos a recibir tratamientos basados en la evidencia o intervención coronaria percutánea. Entre los factores asociados a la duración de la estancia prolongada >4 días fueron, la demora al cateterismo cardiaco >48 horas, insuficiencia cardiaca o *shock* al ingreso, el sexo femenino, el tipo de seguro, y la admisión en el hospital el viernes por la tarde o por la noche. Las características del hospital tales como universitario vs. no universitario y urbano vs. rural, no se asociaron con la estancia prolongada.

Los autores concluyen que los pacientes con una estancia más larga, con mayor comorbilidad y más complicaciones en el hospital, son tratados con menos medicamentos basados en la evidencia y tienen menos probabilidades de recibir una intervención coronaria percutánea. El ingreso hospitalario en un viernes por la tarde o por la noche y los retrasos en la cateterización parecen afectar significativamente la duración de la estancia. Una mejor comprensión de los factores asociados con la duración de la estancia en los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST



es necesaria para promover el alta segura y temprana en la era de los recursos de atención de salud cada vez más restrictivos.

## Comentario

Este estudio evalúa a más de 39 mil pacientes ingresados por IAMSEST, recogidos en el registro ACTION en los Estados Unidos. Los pacientes que más estancia media presentaron fueron aquellos que tenían más edad y comorbilidades, y que tenían más riesgo de muerte. Sin embargo, no existieron diferencias en cuanto a la estancia media según el tipo de hospital (académico vs. no académico, rural vs. urbano).

Aquellos pacientes con más de 48 horas de espera para la realización de cateterismo cardíaco, son también los que mayor estancia hospitalaria presentaron. Algo muy interesante es ver que los pacientes que ingresan un viernes a partir de las 12:00 tenían una estancia mayor, y esto no ocurría si ingresaban antes de esa hora, esto hace replantear si la realización de cateterismos cardíacos en fin de semana es coste-eficaz, en una era que el ahorro de costos es muy importante. Por otro lado, también se aprecia que los pacientes con más estancia son tratados con menos medicaciones que han demostrado evidencia en esta patología, como por ejemplo, la antiagregación, posiblemente como consecuencia de las complicaciones (hemorrágicas) que hacen que se incremente dicha estancia.

La limitación más importante del estudio es que se trata de un corte transversal y por tanto no podemos relacionar estancia con episodios posthospitalización, y no podemos valorar si algunos factores relacionados con la larga estancia son causa o consecuencia de la misma. A pesar de ello se trata de uno de los estudios más grandes que analiza en estos enfermos con IAMSEST las variables relacionadas con la estancia para poder mejorar la asistencia y hacerla más eficiente.

Conocer los factores que incrementan la estancia hospitalaria es muy importante, para evitarlos o para planificar las necesidades de ocupación de camas de acuerdo con las características de la población atendida (edad y comorbilidades).

---

## Referencia

Hospital Length of Stay in Patients With Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction

- John P. Vavalle, Renato D. Lopes, Anita Y. Chen, MS L. Kristin Newby, Tracy Y. Wang, Bimal R. Shah, P. Michael Ho, Stephen D. Wiviott, Eric D. Peterson, Matthew T. Roe, and Christopher B. Granger.
- Am J Med. 2012 Nov;125(11):1085-94.

## Web Cardiología hoy

Factores relacionados con la duración de la estancia en pacientes con IAMSEST

# Valoración cuantitativa de la insuficiencia mitral. Nuevas herramientas

Dr. Rafael Vidal Pérez

23 de noviembre de 2012

Interesante revisión sobre la valoración de la insuficiencia mitral de forma cuantitativa, que con seguridad, animará a que algunos laboratorios de ecocardiografía comiencen a abandonar como gold standard la valoración cualitativa mediante señal doppler color y otros elementos de validez discutible.

La valoración precisa de la severidad o importancia de una insuficiencia mitral (IM) es esencial en la toma de decisiones clínicas y en el conocimiento del pronóstico así como en la determinación de cuándo debe ser el momento óptimo para realizar una intervención quirúrgica.

El método más común para una valoración no invasiva de la IM ha sido el ecocardiograma bidimensional transtorácico, el cual se utiliza muy a menudo como una herramienta cualitativa exclusivamente.

Existen múltiples y nuevas modalidades de imagen no invasiva que comienzan a estar disponibles para este propósito: herramientas como el ecocardiograma tridimensional, la resonancia magnética cardíaca (RMC) y la tomografía computarizada cardíaca (TCC). Sin embargo su papel en la práctica clínica de rutina no está todavía claramente definido. En esta revisión se proporciona una visión aclaratoria al respecto de estas nuevas modalidades para la evaluación cuantitativa de la severidad de la IM.

## Comentario

La IM permanece como una de las enfermedades valvulares más comunes. Los pacientes con IM moderada a severa tienen un alto riesgo de desarrollar síntomas de disfunción ventricular izquierda, y la mortalidad a cinco años por enfermedad cardiovascular en pacientes seleccionados sin tratar asintomáticos puede alcanzar cifras de un 14%.

Los sustanciales progresos en el tratamiento quirúrgico de la IM han mejorado las expectativas de vida, pero el pronóstico y las decisiones en cuanto al momento de la cirugía van a depender de una cuantificación precisa de la severidad de la IM.

Esta revisión trata sobre los métodos de cuantificación que utilizan las diferentes técnicas de imagen (especialmente centrándose en las más nuevas) concentrándose en su valor pronóstico y diagnóstico, reproducibilidad de cada técnica mediante una revisión sistemática de la literatura, y sus beneficios y limitaciones. Cuando está disponible la forma en que se comporta el ecocardiograma bidimensional (2D), también se describe en este artículo.

Al referirse al ecocardiograma 3D, la revisión se centra sobre el uso de la imagen en tiempo real más que en las técnicas de reconstrucción.

Se evalúan los distintos aspectos cuantificables en una IM y la utilidad de las técnicas de imagen para obtener dichos valores:

- Vena contracta
- Volumen de IM y medida de fracción regurgitante
- PISA (ORE, VoIR, FR) y área de orificio regurgitante anatómico

El desarrollo de nuevas formas menos invasivas para la reparación o recambio valvular mitral va a llevar a dar una mayor importancia a la cuantificación de la IM en la práctica clínica. Aunque las técnicas estándar de evaluación de la IM hayan sido valiosas, está claro que su reproducibilidad y fiabilidad-precisión son limitadas en algunos grupos de pacientes.

También es cierto que estas nuevas modalidades pueden no estar aún listas para su adopción por todos los laboratorios de imagen cardíaca. Este documento es una adecuada revisión de cuál es su actual validación. Los recientes avances tecnológicos en ecocardiografía tridimensional pueden ser los desarrollos con una posible adopción más generalizada y, por otro lado, la RMC en situaciones apropiadas puede jugar un importante papel. El papel de la TCC sería mucho más limitado por su exposición a radiación, baja resolución temporal y su incapacidad para evaluar flujos. Lo que está claro es que se necesitan más trabajos para definir la estrategia más óptima.

---

## Referencia

Quantitative Assessment of Mitral Regurgitation: Validation of New Methods

- Paaladinesh Thavendiranathan, Dermot Phelan, James D. Thomas, Scott D. Flamm, Thomas H. Marwick.
- J Am Coll Cardiol 2012;60:1470-83.

## Web Cardiología hoy

Valoración cuantitativa de la insuficiencia mitral. Nuevas herramientas

# Predicción de la supervivencia en la insuficiencia cardiaca

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

26 de noviembre de 2012

Score de riesgo para predecir la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de muerte en la población general y en enfermos cardíopatas, pero el pronóstico varía ampliamente dependiendo del paciente. La cuantificación del riesgo de estos pacientes, podría mejorar e individualizar el tratamiento que se les ofrece.

Las escalas de riesgo publicadas con anterioridad se basaban en cohortes de pacientes pequeñas y con criterios restringidos, como por ejemplo, FEVI severamente deprimidas. En la actualidad se conoce que la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen la función ventricular conservada y siguen teniendo un alto riesgo de mortalidad, aunque no llega a ser igual al primer grupo.

Resultados de este ensayo, *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC), ya se han publicado previamente valorando la implicación de la natremia y la preservación de la función ventricular. Ahora, se detallan los resultados sobre la escala de riesgo elaborada a partir de los factores de riesgo y protectores en pacientes con insuficiencia cardiaca.

El metaanálisis incluye a 39.372 pacientes extraídos de 30 estudios (seis ensayos clínicos randomizados y 24 registros observacionales), con un seguimiento medio de 2,5 años (1,0-3,9) durante el cual se produce un 40,2% de muertes. Las variables predictoras de riesgo son: edad (por cada aumento de 10 años), sexo masculino, índice de masa corporal (por cada aumento de 1 kg/m<sup>2</sup> por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>), tabaquismo, diabetes mellitus, NYHA III y IV, FEVI  $\leq$ 40%, EPOC, insuficiencia cardiaca diagnosticada hace más de 18 meses e insuficiencia renal (por cada aumento de 0,11 mg/dl a partir de 3,97 mg/dl de creatinina). Los factores protectores son: presión arterial sistólica (por cada aumento de 10 mmHg), NYHA I y el tratamiento con betabloqueantes, IECA o ARA-II.

Al introducir estos valores para establecer el score de riesgo, no todos los factores añaden un punto de riesgo, sino que la mayoría suman entre dos y tres puntos, con un máximo de 15 puntos (aquellos pacientes con más de 80 años y FEVI  $\geq 40\%$ ). Es importante destacar que, cuando se unen varios de los factores de forma individual, el riesgo no se suma simplemente, sino que se multiplica.

Así, se elabora una escala de riesgo, disponible en internet ([www.heartfailurerisk.org](http://www.heartfailurerisk.org)) en la que, introduciendo los datos previamente expuestos, se genera -dependiendo de las características del paciente- una probabilidad de muerte al año y a los tres años. De esta forma, se podrá poner más énfasis en los tratamientos de aquellos pacientes con mayor riesgo de muerte, orientando también los ensayos clínicos a este tipo de pacientes.

## Comentario

Existen distintas escalas de riesgo para los pacientes con cardiopatía isquémica aguda que definen la necesidad de intervenciones o tratamientos más o menos urgentes. Sin embargo, no existía hasta ahora una escala parecida para los pacientes con insuficiencia cardiaca; ya que, las presentes anteriormente limitaban mucho el tipo de paciente y no eran uniformes.

En la escala que se presenta en este artículo, en la que se incluyen una gran variedad y número de pacientes, se evidencian algunos factores de riesgo de mortalidad que podríamos llamar razonables. Sin embargo, es importante destacar que son factores de riesgo: el sexo masculino; el mayor índice de masa corporal (cuando muchos de los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal tienen pérdida de peso e, incluso, caquexia); la presión arterial sistólica  $< 110$  mmHg, y tener el diagnóstico de insuficiencia cardiaca desde hace más de año y medio (probablemente porque la enfermedad ya esté evolucionada).

Además se debe añadir que la adición de factores de riesgo no suma simplemente probabilidad de muerte, sino que la multiplica.

Por otra parte, un dato relevante es que, como se conoce ampliamente, el pronóstico es peor en aquellos pacientes con peor FEVI; no obstante, cuando se estratifica a estos pacientes por edad, se observa que añade más riesgo aquel paciente de más de 80 años con FEVI  $\geq 40\%$  que aquel con la función ventricular izquierda severamente deprimida (en el primero se sumarían al riesgo 15 puntos mientras que en el segundo solo 10).

De esta forma, se da a entender que no está todo dicho y estudiado en la insuficiencia cardiaca y que la mortalidad sigue siendo elevada, sobre todo de forma comparativa en los pacientes con FEVI conservada. Así, es importante, al igual que en otras patologías, establecer el riesgo individual del paciente, de forma clínica y no solo basándose en los score de riesgo (que pueden resultar de mucha ayuda), e intentar optimizar el tratamiento y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

---

## Referencia

[Predicting Survival in Heart Failure: A Risk Score Based on 39372 Patients from 30 Studies](#)

- SJ Pocock, CA Ariti, JJV McMurray, A Maggioni, L Kober, IB Squire, K Swedberg, J Dobson, KK Poppe, GA Whalley and RN Doughty, on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC).
- Eur Heart J (2012) doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.

## Web Cardiología hoy

[Predicción de la supervivencia en la insuficiencia cardiaca](#)



# Ultrafiltración en el síndrome cardiorenal, ¿es útil?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

28 de noviembre de 2012

Ensayo clínico aleatorizado abierto, en el que se estudian dos estrategias de descongestión en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y disfunción renal: la ultrafiltración y el tratamiento escalonado con diuréticos.

La ultrafiltración es una estrategia alternativa a la terapia con diuréticos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD). Poco se sabe acerca de la eficacia y la seguridad de la ultrafiltración en pacientes con ICAD complicado por la congestión persistente y deterioro de la función renal.

En este estudio se asignaron aleatoriamente a un total de 188 pacientes con ICAD, alteración de la función renal, y congestión persistente a una estrategia de tratamiento farmacológico (94 pacientes) o ultrafiltración (94 pacientes). El punto final primario fue el cambio en el nivel de creatinina en suero y el peso corporal, como se evaluó 96 horas después de la asignación aleatoria. Los pacientes fueron seguidos durante 60 días.

La ultrafiltración fue inferior a la terapia farmacológica con respecto al cambio en el nivel de creatinina en suero y el peso corporal 96 horas después de la aleatorización ( $P = 0,003$ ), debido principalmente a un aumento en el nivel de creatinina en el grupo de ultrafiltración. A las 96 horas, el cambio medio en el nivel de creatinina fue  $-0,04 \pm 0,53$  mg por decilitro ( $-3,5 \pm 46,9$  mol por litro) en el grupo farmacológico, en comparación con  $0,23 \pm 0,70$  mg por decilitro ( $20,3 \pm 61,9$  mol por litros) en el grupo de ultrafiltración ( $P = 0,003$ ). No hubo diferencia significativa en pérdida de peso 96 horas entre los pacientes del grupo de terapia farmacológica y los del grupo de ultrafiltración (una pérdida de  $5,5 \pm 5,1$  kg y  $5,7 \pm 3,9$  kg respectivamente,  $p = 0,58$ ).

Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ultrafiltración que en el grupo de terapia farmacológica presentaron eventos adversos (72% vs. 57%,  $P = 0,03$ ).

En este ensayo aleatorio realizado en pacientes hospitalizados por ICAD con deterioro de la función renal y congestión persistente, el uso de un algoritmo escalonado de terapia

farmacológica fue superior a una estrategia de ultrafiltración para la preservación de la función renal a las 96 horas, con una cantidad similar de pérdida de peso con los dos enfoques. La ultrafiltración se asoció con una mayor tasa de episodios adversos.

## Comentario

El síndrome cardiorrenal tipo 1, en el que se produce un empeoramiento de la función renal en la ICAD, ocurre en el 25-33% de los pacientes con ICAD y se asocia con mal pronóstico. Se ha sugerido que la ultrafiltración (UF) venovenosa podría ser una terapia alternativa para estos pacientes.

Dicha técnica controla mejor la tasa de extracción de volumen, produce una mayor pérdida neta de Na y menos activación neurohormonal. Las guías clínicas establecen que es un tratamiento razonable para pacientes con congestión que no responden al tratamiento médico. Sin embargo, se desconoce la seguridad y eficacia de la UF vs. tratamiento farmacológico en pacientes con ICAD. Para ello se realizó este estudio, el CARRES-HF que aleatorizó a 188 pacientes con ICAD, empeoramiento de la función renal y persistencia de congestión a UF (94 pacientes) vs. tratamiento farmacológico escalonado de diuréticos.

Se excluyeron pacientes con creatinina sérica  $>3,5$  mg/dl y los que recibían inotrópicos o vasodilatadores iv. No hubo criterios de exclusión según la fracción de eyección. En los pacientes asignados a UF se suspendieron los diuréticos. La UF se realizó con el *Aquadex System 100 (CHF Solutions)* con una tasa de extracción de 200 ml/h. En los pacientes asignados a tratamiento farmacológico, este se ajustaba para conseguir una diuresis de 3-5 l/día. En ambos grupos el tratamiento asignado se continuaba hasta que los síntomas y signos de congestión disminuyesen hasta la mejor situación posible. La UF fue inferior al tratamiento farmacológico con respecto al objetivo primario ( $p = 0,003$ ) debido a un incremento en el nivel de creatinina en el grupo de UF.

Entre las limitaciones del estudio están que este no fue ciego por lo que pudo haber sesgos por parte del equipo investigador que pudiesen modificar la duración o intensidad de la UF o el tratamiento diurético. Se desconocía cuál era la tasa de extracción más eficaz y segura, así como las condiciones para terminar el tratamiento. Y, finalmente, que los resultados pueden no ser aplicables a otras poblaciones con SCR más leve.

Varios son los aspectos a destacar, por ejemplo, que un aumento en la creatinina puede no reflejar necesariamente disfunción renal sino la hemoconcentración secundaria,

siendo un efecto beneficioso, por otro lado, lo más importante es descongestionar y no la velocidad a la que se hace, y en este sentido una diuresis muy intensa puede empeorar la función renal, sin embargo, el alivio de la congestión de una forma más lenta y constante pudiese redundar en mejores beneficios.

Este trabajo orienta a que la UF no es una alternativa a igual nivel que el tratamiento diurético, sino que se debería dejar como terapia adyuvante en caso de que fracasara o que hubiera resistencia al uso de diuréticos.

---

## Referencia

### Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure With Cardiorenal Syndrome

- Bradley A. Bart, Steven R. Goldsmith, Kerry L. Lee, Michael M. Givertz, Christopher M. O'Connor, David A. Bull, Margaret M. Redfield, Anita Deswal, Jean L. Rouleau, Martin M. LeWinter, Elizabeth O. Ofili, M.P.H., Lynne W. Stevenson, Marc J. Semigran, G. Michael Felker, Horng H. Chen, Adrian F. Hernandez, Kevin J. Anstrom, Steven E. McNulty, Eric J. Velazquez, Jenny C. Ibarra, Alice M. Mascette, Eugene Braunwald.
- N Engl J Med 2012;367:2296-304.

## Web Cardiología hoy

### Ultrafiltración en el síndrome cardiorrenal, ¿es útil?

# Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular: prevalencia y pronóstico

Dr. Rafael Vidal Pérez

30 de noviembre de 2012

Estudio retrospectivo de una cohorte de la *Mayo Clinic* con estudio ecocardiográfico en el que se analiza la prevalencia de estenosis aórtica severa y disfunción ventricular en situación asintomática, así como su pronóstico.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia, características y pronóstico de la disfunción de ventrículo izquierdo (VI) asintomática en pacientes con estenosis aórtica (EA) severa.

Este estudio se plantea partiendo de que el manejo de los pacientes asintomáticos con una EA severa permanece como algo controvertido. En estos pacientes, la disfunción sistólica de VI, que se define por las guías americanas como fracción de eyección <50%, se considera como una indicación de recambio valvular aórtico (RVA) con una indicación clase I nivel de evidencia C, pero la prevalencia de esta entidad seguía siendo desconocida.

Para estudiar esto, Henkel y colaboradores se plantearon la siguiente metodología: mediante estudio retrospectivo se seleccionaron pacientes adultos  $\geq 40$  años con EA valvular severa (velocidad pico  $\geq 4$  m/s, gradiente medio  $> 40$  mm Hg, área valvular aórtica [AVA]  $< 1$  cm<sup>2</sup>, o AVA indexada  $< 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) desde 1984 a 2010. Los pacientes con cirugía cardíaca previa, enfermedad coronaria severa (entendida como más de dos vasos con estenosis  $\geq 70\%$ ), o una insuficiencia aórtica mayor que moderada, fueron excluidos. No se definió la necesidad de ergometría en estos pacientes.

Se comunicaron los siguientes resultados: de los 9.940 pacientes con EA severa, solo 43 (0,4%) presentaban una disfunción ventricular de VI asintomática. La edad fue de  $73 \pm 14$  años y el 70% eran varones. La hipertensión (78%) y la hipertrofia de VI (masa de VI indexada  $143 \pm 36$  g/m<sup>2</sup>) fueron características. El 53% de los pacientes desarrollaron síntomas unos  $21 \pm 19$  meses tras el diagnóstico. Durante  $7,5 \pm 6,7$ -años

de seguimiento, la mortalidad a 5 años fue de un 48%. Tras ajuste multivariado, no se encontró una ventaja en la supervivencia con RVA en pacientes asintomáticos, con severa EA y disfunción de VI ( $p = 0,51$ ).

Ante estos resultados los autores concluyeron que en la EA severa, la prevalencia de disfunción sistólica de VI asintomática es del 0,4%. A pesar de una situación clínica asintomática, los pacientes con EA severa y fracción de eyección de VI  $<50\%$  tienen un pobre pronóstico, con o sin RVA.

## Comentario

El manejo de los pacientes con EA severa asintomática es controvertido. Los pacientes que reciben un RVA pueden tener un mejor pronóstico, pero esto puede deberse a una selección de los pacientes más sanos para la cirugía. De hecho solo hay un estudio prospectivo que compara la cirugía temprana versus tardía en asintomáticos, y es el publicado en 2010 en *Circulation* por Duk-Hyun Kang y colaboradores, el cual concluyó que la cirugía precoz en estenosis aórtica muy severa ( $AVA \leq 0,75 \text{ cm}^2$  acompañada por una velocidad pico  $\geq 4,5 \text{ m/s}$  o gradiente medio  $\geq 50 \text{ mmHg}$  por eco *doppler*) se asociaba a una importante mejoría de la supervivencia a largo plazo al disminuir la mortalidad, y además no existen estudios aleatorizados controlados que definan la estrategia de tratamiento óptimo. Las recomendaciones de la guías, por tanto, están basadas en una evidencia muy limitada.

Algunos datos interesantes de este importante registro retrospectivo son que un 24,6% de los pacientes son diagnosticados con disfunción ventricular definida por fracción de eyección  $<50\%$ , pero asintomáticos solo encontraremos al 0,4%. Únicamente se realizó RVA en 25 de 39 de los pacientes en los que el seguimiento estaba disponible. Lo que muestra alguna de las desventajas del planteamiento retrospectivo y la muestra pequeña generada que impide la adecuada inferencia estadística. El parámetro ecocardiográfico más fiable fue el AVA indexada que fue  $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  en el 98% de la cohorte asintomática.

La importante presencia de hipertensión así como de enfermedad coronaria en los que se realizó coronariografía pudo condicionar el pronóstico de la serie. Otro serio limitante es la evaluación del estado asintomático que se realizó mediante recogida de historial médico no siendo necesaria la realización de prueba de esfuerzo, que probablemente desenmascararía más pacientes sintomáticos. Tampoco estaban disponibles nuevos métodos para evaluación de la disfunción de VI como strain rate.

La conclusión más importante de este estudio es que la presencia de EA severa asintomática y disfunción ventricular es una condición poco común, con lo que pocas veces se aplicará la recomendación clase IC de las guías para cirugía en asintomáticos que desarrollan disfunción ventricular. No se debe olvidar que la mortalidad de este pequeño grupo de pacientes será alta sea cual sea el tratamiento empleado medio o quirúrgico.

Por ello, debemos concluir que será necesario seguir investigando para definir el momento óptimo del recambio valvular aórtico.

---

## Referencia

[Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Severe Aortic Stenosis. Characteristics and Outcomes](#)

- Danielle M. Henkel, Joseph F. Malouf, Heidi M. Connolly, Hector I. Michelena, Maurice E. Sarano, Hartzell V. Schaff, Christopher G. Scott, Patricia A. Pellikka.
- J Am Coll Cardiol. 2012; 60:2325-9.

## Web Cardiología hoy

[Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular: prevalencia y pronóstico](#)

# ¿Cuánto cuesta salvar la vida de un atleta?

Dr. Juan Quiles Granado

3 de diciembre de 2012

Estudio en el que se analiza el coste por vida salvada que supondría la utilización sistemática del *screening* con un electrocardiograma en los Estados Unidos.

En Italia, un estudio demostró que el *screening* obligatorio y sistemático con un electrocardiograma (ECG) en los atletas, reducía el riesgo de muerte súbita y, basado en este estudio, las guías europeas recomiendan esta estrategia.

Esto no es así en las guías americanas, por lo que la utilización sistemática del estudio electrocardiográfico en los atletas sigue siendo un asunto controvertido. La reducción absoluta del riesgo de muerte súbita y los costes asociados a esta estrategia no han sido estudiados en detalle, y este es el objetivo del estudio publicado en *JACC*.

Basado en el estudio italiano, se utilizó un modelo de costo-proyección, copiando de dicha investigación sus datos respecto a las características de los atletas y el reconocimiento médico. El tamaño de la población de cribado elegible se estimó a partir de los datos proporcionados por la Asociación Nacional Atlética Universitaria y la Federación Nacional de Asociaciones de Escuelas Secundarias Estatales. Los costos de las pruebas de diagnóstico se obtuvieron a partir de las tasas de reembolso de *Medicare*.

Con estos datos, los autores encuentran que un programa de 20 años de cribado ECG de jóvenes deportistas de competición en Estados Unidos costaría entre 51 y 69 millones de dólares y podría esperarse salvar 4.813 vidas. En consecuencia, el costo por vida salvada oscilaría entre 10,6 y 14,4 millones de dólares.

Los autores, tras este análisis, concluyen que replicar la estrategia italiana de *screening* con ECG en los Estados Unidos daría lugar a enormes costos por vida salvada.

## Comentario

El estudio publicado encuentra que un programa de 20 años de detección precoz mediante un ECG antes de la práctica deportiva, costaría por lo menos 50.000 millones de dólares y se salvarían aproximadamente 4.800 vidas. Estos datos hacen pensar a los autores que el uso generalizado de la detección precoz con ECG en atletas que participan en deportes de competición en la escuela secundaria y la universidad, tendría un enorme impacto en la sociedad de los Estados Unidos.

En un editorial, sin embargo, el Dr. Antonio Pelliccia (Instituto de Medicina del Deporte y de Ciencia, Roma, Italia) argumenta que si el costo es el problema, los exámenes médicos sin el ECG, que es el estándar actual de la práctica en los Estados Unidos, debería ser abandonado, ya que también es costoso e ineficiente para detectar el riesgo de enfermedad cardíaca.

Además, el coste puede ser inferior si el ECG se utiliza dentro de un programa de detección precoz. Hoy en día ni la AHA, la ACC ni la *Heart and Stroke Foundation* de Canadá recomiendan la utilización del ECG, al contrario que la ESC y el COI. Los datos de Italia afirman que la utilización del ECG es coste efectivo, con un coste por vida salvada entre 33.000 y 100.000 euros, cifra muy inferior a la que se presenta en este estudio.

---

## Referencia

[Preventing Sudden Death of Athletes With Electrocardiographic Screening: What Is the Absolute Benefit and How Much Will it Cost?](#)

- Amir Halkin, Arie Steinvil, Raphael Rosso, Arnon Adler, Uri Rozovski, Sami Viskin.
- J Am Coll Cardiol 2012; 60:2277-2279.

## Web Cardiología hoy

[¿Cuánto cuesta salvar la vida de un atleta?](#)



# Efectos de los fibratos en la insuficiencia renal.

## Revisión sistemática y metaanálisis

Dr. Vicente Montagud Balaguer

4 de diciembre de 2012

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con fibratos en la población con insuficiencia renal.

La insuficiencia renal crónica se asocia con un aumento del riesgo de fracaso renal agudo y de eventos cardiovasculares, que son la principal causa de muerte en estos pacientes. Así pues, para los pacientes con insuficiencia renal son fundamentales tanto los tratamientos que frenan la progresión de la enfermedad renal, como los que reducen su riesgo cardiovascular.

Sabemos que el tratamiento con fibratos produce beneficios cardiovasculares en cierta población de elevado riesgo cardiovascular, sin embargo, existe escasa evidencia sobre su efecto en la insuficiencia renal crónica. Además, el tratamiento con fibratos produce un incremento agudo de la creatinina sérica, lo que ha originado informes contradictorios sobre su impacto en la evolución de la función renal a largo plazo.

En esta revisión sistemática, se trata de sintetizar la evidencia procedente de los ensayos clínicos disponibles actualmente para definir mejor el papel de los fibratos, respecto a eventos cardiovasculares y evolución de la enfermedad renal, en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Para ello se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre los efectos del tratamiento con fibratos comparado con placebo en pacientes con insuficiencia renal crónica, en las bases de datos *Medline*, *Embase* y *The Cochrane Library*.

Se seleccionaron diez estudios, que incluían un total de 16.869 participantes. Tres de ellos reportaron una mejoría del perfil lipídico en los pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada (aclaramiento de creatinina  $£60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) relacionada con el tratamiento con fibratos, con un descenso en el colesterol total (-0,32 mmol/l, p = 0,05) y los niveles de triglicéridos (-0,56 mmol/l, p = 0,03), aunque no en el LCL<sub>c</sub> (-0,01

mmol/l,  $p = 0,83$ ), así como un aumento en el HDL<sub>c</sub> (0,06 mmol/l,  $p = 0,001$ ). Otros tres estudios mostraron una reducción de la progresión de la albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con fibratos (riesgo relativo [RR]: 0,86; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,76 a 0,98;  $p = 0,02$ ) y en dos de ellos además se objetivó regresión de la albuminuria (RR: 1,19; IC 95%: 1,08 a 1,31;  $p = 0,0005$ ).

La creatinina sérica se elevó (33 mmol/l,  $p < 0,001$ ) y el filtrado glomerular se redujo (-2,67 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ) en relación al tratamiento con fibratos, tal como muestra el análisis de los datos de otros tres estudios, sin embargo no se objetivó efecto alguno en el riesgo de progresión a disfunción renal terminal (RR: 0,85; 95% IC: 0,49 a 1,49;  $p = 0,575$ ) relacionado con los fibratos en el análisis realizado sobre otros dos trabajos.

En los pacientes con filtrado glomerular entre 30 y 59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> los fibratos mostraron, gracias a los datos de otros tres ensayos, una reducción en los eventos cardiovasculares mayores (RR: 0,70; 95% IC: 0,54 a 0,89;  $p = 0,004$ ) y la mortalidad cardiovascular (RR: 0,60; 95% IC: 0,38 a 0,96;  $p = 0,03$ ), pero no en la mortalidad global ni en el riesgo de ictus, así como tampoco en la mortalidad cardiovascular de pacientes con filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No existen datos suficientes para realizar un análisis que aporte datos sobre eventos 'renales' mayores.

El metaanálisis concluye que el tratamiento con fibratos mejora el perfil lipídico y previene eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica. También reduce la albuminuria, y produce un aumento reversible en las cifras de creatinina. Dichos resultados sugieren que tienen un papel en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica ligera-moderada.

## Comentario

La insuficiencia renal crónica se asocia a una dislipemia caracterizada por hipertrigliceridemia y HDL<sub>c</sub> bajo. Los fibratos, actuando a través de la activación de la transcripción de múltiples genes, regulan al alza la lipoprotein lipasa, lo que se traduce en un aumento del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos. Así pues, el tratamiento con fibratos reduce los valores séricos de triglicéridos entre un 15 y un 50% (en función de los valores basales - a mayores niveles mayor reducción), y de LCL<sub>c</sub> un 8%; además aumentan el HDL<sub>c</sub> un 9%.

Los fibratos también modifican la composición de las partículas LDL, aumentando el tamaño de las mismas y reduciendo su número, lo que resulta en un descenso en el número de partículas LDL pequeñas y densas, consideradas muy aterogénicas.

Cuando existe hipertrigliceridemia ( $>200$  mg/dl), el tratamiento con fibratos se asocia a reducciones relativas del 27 al 65% en los eventos cardiovasculares. Sin embargo, cuando los niveles de triglicéridos son normales ( $<150$  mg/dl), reducciones adicionales no alteran el número y tamaño de las partículas LDL, y no se objetivan beneficios cardiovasculares. Por tanto, los fibratos actualmente se posicionan como tratamiento de segunda línea para la reducción del riesgo cardiovascular, después del tratamiento con estatinas, en pacientes con elevación residual de las cifras séricas de colesterol no HDL.

No obstante, su papel en pacientes con insuficiencia renal crónica todavía no ha sido bien definido dadas las peculiaridades de este subgrupo de pacientes. Se sabe que los fibratos reducen el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular. Dicha reducción es moderada y reversible a las dos semanas de la retirada del tratamiento y se ha postulado que se debe a un descenso en la producción de prostaglandinas, que tiene como consecuencia una menor vasodilatación en las arteriolas aferentes del glomérulo.

En este metaanálisis se ha realizado una revisión sobre los efectos de los fibratos en la insuficiencia renal crónica. Aunque no se aportan los niveles basales de triglicéridos, es de suponer que sean altos, dado que se trata de pacientes con insuficiencia renal crónica.

Se observa una reducción en torno al 50% de la trigliceridemia, del 30% en los eventos cardiovasculares no fatales y del 40% en la mortalidad cardiovascular, así como del 14% en la progresión de la microalbuminuria (a pesar de la elevación del 25% en las cifras de creatinina sérica), no observándose incremento en la progresión a insuficiencia renal terminal. Por tanto, parece que la reducción en el filtrado glomerular y el incremento en la creatinina sérica no se asocian a una mayor progresión de la enfermedad renal hacia tratamiento renal sustitutivo.

En conclusión, este trabajo aporta evidencias adicionales a favor del uso de fibratos, por sus beneficios cardiovasculares, en este grupo de pacientes. Además, parece existir un efecto nefroprotector asociado: al reducirse el flujo sanguíneo renal se atenuaría el hiperfiltrado y la microalbuminuria (de manera similar a como actúan los antagonistas del sistema renina-angiotensina).

Las limitaciones fundamentales de este trabajo están relacionadas con la escasez de ensayos clínicos disponibles y la ausencia de doble ciego en alguno de los estudios

seleccionados. Esto se traduce en una falta de potencia estadística y en posibles sesgos, sobre todo en lo relativo a los efectos adversos renales. Además, en ninguno de los trabajos seleccionados se incluyó pacientes con filtrado glomerular  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y, por tanto, los resultados no son extrapolables a dicha población. También es necesario mencionar que el análisis se basó en datos publicados y no en los datos individuales de los pacientes.

Queda, por tanto, margen de mejora, mediante la realización de un análisis basado en los datos individuales de los pacientes y con el diseño y realización de ensayos clínicos específicos con potencia suficiente que permitan aumentar la evidencia sobre los efectos cardiovasculares y renales de los fibratos en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

---

## Referencia

[Effects of Fibrates in Kidney Disease. A Systematic Review and Meta-analysis](#)

- Min Jun, Bin Zhu, Marcello Tonelli, Meg J. Jardine, Anushka Patel, Bruce Neal, Thaminda Liyanage, Anthony Keech, Alan Cass, Vlado Perkovic.
- JACC Vol. 60, No. 20, 2012 November 13, 2012:2061–71.

## Web Cardiología hoy

[Efectos de los fibratos en insuficiencia renal. Revisión sistemática y metaanálisis](#)

# Análisis de hospitalizaciones repetidas para el ensayo EMPHASIS, una nueva metodología estadística

Dr. Rafael Vidal Pérez

7 de diciembre de 2012

Estudio que evalúa el impacto de las hospitalizaciones repetidas en pacientes con insuficiencia cardiaca y el efecto de eplerenona sobre este evento, mostrando una nueva metodología para el análisis estadístico de este tipo de eventos, de gran interés en las patologías crónicas.

Este estudio nace sobre la base de que se conocía que la eplerenona prolonga el tiempo en el que se produce una primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o retarda la aparición de la muerte cardiovascular en pacientes con una insuficiencia cardiaca ligera. En las enfermedades crónicas como la insuficiencia cardiaca, que se caracterizan por las hospitalizaciones repetidas, el analizar todas las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, no únicamente la primera, podría proporcionarnos una información mucho más completa al respecto de los beneficios de un tratamiento.

La metodología y resultados para este subanálisis del ensayo clínico EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) fueron los siguientes que citamos a continuación.

El ensayo comparaba eplerenona con placebo en 2.737 pacientes con insuficiencia cardiaca leve, seguidos durante una mediana de 2,08 años (Rango intercuartílico 1,08-3,10). Los datos fueron recogidos sobre todas las hospitalizaciones, con un foco especial sobre aquellas debidas a insuficiencia cardiaca. Las tasas de hospitalización en los grupos de eplerenona y placebo fueron de 10,70 y 16,99 por 100 pacientes año respectivamente. Ante la asimetría (*skewness*) en la frecuencia de hospitalizaciones es factible el uso del modelo lineal generalizado negativo binomial (en inglés *Negative Binomial generalized linear model*), el ratio (eplerenona vs. placebo) fue de 0,53 (intervalo de confianza del 95% 0,42-0,66;  $P < 0,0001$ ).

Un gráfico de las tasas acumulativas de hospitalización a lo largo del tiempo reveló que la mayoría de la reducción del riesgo en los pacientes que recibían eplerenona ocurrió durante el primer año de seguimiento. Varias variables en el momento basal resultaron fuertemente predictoras del riesgo de hospitalización (edad, frecuencia cardíaca elevada, presión arterial baja, FEVI disminuida, QRS de mayor duración, bloqueo de rama izquierda, bajo índice de masa corporal, etiología isquémica, mayor duración de la insuficiencia cardíaca, niveles bajos de hemoglobina, niveles altos de creatinina, y tasa de filtrado glomerular estimada baja). Métodos estadísticos más complejos, ajustando por mortalidad (como información censurada), convirtieron estas diferencias insignificantes para estos hallazgos.

Los autores concluyen que la eplerenona reduce de forma importante el riesgo de varias hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en una mayor extensión que la que sería captada estudiando únicamente el tiempo a la primera hospitalización. Los ensayos clínicos futuros sobre insuficiencia cardíaca se pueden beneficiar de la incorporación como elemento de análisis las hospitalizaciones repetidas dentro de la evaluación primaria de los efectos de un tratamiento.

## Comentario

Como es sabido las tres mayores consecuencias de la insuficiencia cardíaca son los síntomas, los ingresos hospitalarios debido a un empeoramiento y la muerte prematura. Dado que los síntomas son subjetivos y difíciles de cuantificar, y que los fármacos que mejoraban la sintomatología han mostrado también que aumentaban la mortalidad, el foco se ha movido hacia la muerte y los ingresos hospitalarios como los objetivos más importantes que se deben incluir en cualquier ensayo clínico para evaluar un nuevo tratamiento para la insuficiencia cardíaca. Típicamente, estos se han utilizado de forma conjunta en objetivos compuestos, que habitualmente se analizan como tiempo a un primer evento.

Sin embargo, esta aproximación no mide el verdadero impacto de los ingresos hospitalarios debidos a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, tanto sobre el individuo como sobre los sistemas sanitarios ya que los pacientes van a experimentar múltiples, recurrentes ingresos durante el curso de su enfermedad. No solo van a resultar muy estresantes tanto para los pacientes como para sus cuidadores, sino que además esos ingresos hospitalarios van a suponer el principal motor de los enormes costes que la insuficiencia cardíaca supone a los sistemas sanitarios. Además no se conoce si los tratamientos son tan efectivos para reducir los eventos recurrentes respecto a los iniciales.

Debido a lo dicho anteriormente, estos eventos recurrentes, no mortales, van ser importantes en cuanto a su cuantificación aunque no está claro cómo debe hacerse esto estadísticamente, y en el texto del artículo se explican las formas de hacerlo y las diferencias de forma bastante clara.

Esto no es algo nuevo, ya los primeros ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca intentaron cubrir este aspecto utilizando el método de 'días vivo y fuera del hospital'. Cualquier tipo de análisis que empleemos debe tener en cuenta el riesgo competitivo de la muerte, dado que el ingreso por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca acentúa el riesgo de muerte (y los pacientes muertos ya no pueden ser más veces ingresados).

Una de las limitaciones del estudio es que no fue un análisis pre-especificado inicialmente lo que reduce el poder estadístico para algunas comparaciones, y algunas diferencias entre los tratamientos pueden verse atenuados por el uso abierto de los antagonistas de los receptores de aldosterona durante el seguimiento, particularmente tras la primera hospitalización.

Este tipo de análisis probablemente comience a imponerse en cualquier patología crónica para evaluar la efectividad de los tratamientos, por lo que es recomendable ir conociendo en qué consiste para posteriores publicaciones que seguro ya están en camino.

---

## Referencia

[Eplerenone in Patients With Systolic Heart Failure and Mild Symptoms: Analysis of Repeat Hospitalizations](#)

- Jennifer K. Rogers; John J.V. McMurray; Stuart J. Pocock; Faiez Zannad; Henry Krum; Dirk J. van Veldhuisen; Karl Swedbergm; Harry Shi; John Vincent; Bertram Pitt.
- CIRCULATIONAHA.112.110536

[Clinical Trial Registration](#)

- Unique identifier: NCT00232180.
- Investigadores del estudio EMPHASIS-HF.

## Web Cardiología hoy

[Análisis de hospitalizaciones repetidas para el ensayo EMPHASIS, una nueva metodología estadística](#)

# Mortalidad por infarto: comparación de tendencias entre España y Estados Unidos

Dr. Pablo Avanzas Fernández

10 de diciembre de 2012

La mortalidad por infarto de miocardio está disminuyendo en los países de renta alta, pero la magnitud de esta reducción podría ser diferente de un país a otro. El objetivo del estudio fue comparar las tendencias de mortalidad por infarto de miocardio de España y Estados Unidos.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional. Se obtuvieron los datos brutos a partir de bases de datos de acceso público. Se calcularon las tasas de mortalidad estandarizadas para los últimos 17 años disponibles de ambos países (1990 a 2006), y se estratificaron según edad y sexo. Se utilizó un análisis de regresión *joinpoint* (puntos de cambio) para el análisis de las tendencias y las proyecciones.

Se observa un descenso continuado de la mortalidad por infarto de miocardio en ambos países entre 1990 y 2006. Sin embargo, la magnitud de esta disminución fue mayor en Estados Unidos (reducciones relativas en los varones, el 42,7% [España] y el 59,7% [Estados Unidos], y en las mujeres, el 40% [España] y el 57,4% [Estados Unidos]). Los porcentajes anuales estimados de disminución de la mortalidad fueron mayores en Estados Unidos (varones, -10,7%; mujeres, -5,1%) que en España (varones, -1,9%; mujeres, -5,1%).

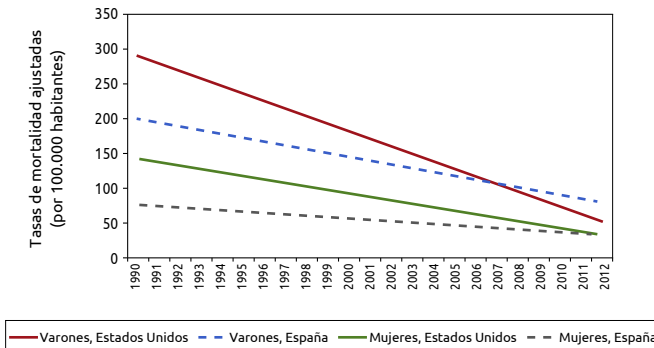
Las proyecciones para 2012 indican que la mortalidad por infarto de miocardio entre los varones será menor en Estados Unidos (53,33/100.000) que en España (81,52/100.000), mientras que entre las mujeres será igual (32,56/100.000 en Estados Unidos y 33,56/100.000 en España).

Los autores concluyen que la disminución de la mortalidad por infarto de miocardio ha sido más pronunciada en Estados Unidos que en España, y las proyecciones para los próximos años apuntan a que en Estados Unidos habrá una evolución hacia tasas inferiores a las esperadas en España para los varones e iguales para las mujeres.



## Comentario

Este estudio, básicamente descriptivo, muestra una disminución continua de la mortalidad por IM en ambos países, España y Estados Unidos, entre 1990 y 2006. Sin embargo, la magnitud de la disminución en ese periodo fue mayor en Estados Unidos que en España (alrededor de un 60 y un 40% respectivamente), y las proyecciones para 2012 indican que la mortalidad por IM entre los varones estandarizada por edad será menor en Estados Unidos que en España, mientras que las tasas de las mujeres serán iguales.



La principal limitación del estudio radica en su carácter descriptivo que impide establecer una relación definitiva entre las tendencias observadas y los posibles factores comentados en este apartado. Sin embargo, los autores demuestran de manera concluyente que los factores descritos y su modificación influyen en la incidencia y la mortalidad de la enfermedad coronaria. Por consiguiente, cabe especular con la posibilidad de que las diferencias en la epidemiología y el control de los factores de riesgo cardiovascular mayores en ambos países desempeñen un papel importante en las diferencias observadas en las tendencias de mortalidad por infarto de miocardio.

---

## Referencia

Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006

- Domingo Orozco-Beltran, Richard S. Cooper, Vicente Gil-Guillen, Vicente Bertomeu-Martinez, Salvador Pita-Fernandez, Ramón Durazo-Arvizu, Concepción Carratala-Munuera, Luis Cea-Calvo, Vicente Bertomeu-Gonzalez, Teresa Seoane-Pillado, Luis E. Rosado.
- Rev Esp Cardiol. 2012; 65:1079-85.

## Web Cardiología hoy

Mortalidad por infarto: comparación de tendencias entre España y Estados Unidos

# Pulsioximetría en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

12 de diciembre de 2012

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se valora la saturación de oxígeno por pulsioximetría para establecer el diagnóstico y pronóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio.

La saturación de oxígeno mediante pulsioximetría se usa habitualmente en la monitorización de pacientes críticos, pero su utilidad como marcador diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda no ha sido evaluada. Este estudio analiza el papel diagnóstico de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría en una serie de pacientes con infarto agudo de miocardio.

En un estudio observacional prospectivo, se incluyó a 220 pacientes consecutivos con infarto agudo de miocardio. Se registraron la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría basal (sin oxígeno), las constantes fisiológicas, la clase Killip y la puntuación radiológica a la misma hora, durante los primeros tres días del ingreso. Se siguió a los pacientes durante un año.

Se obtuvieron 612 valoraciones. La saturación de oxígeno mediante pulsioximetría basal disminuyó de forma progresiva respecto a la presencia y la gravedad de la insuficiencia cardiaca, tanto valorada con la clasificación de Killip 1-3 (medias, 95, 92 y 85, respectivamente;  $p < 0,001$ ), como con la puntuación radiológica 0-4 (95, 94, 92, 89 y 83, respectivamente;  $p < 0,001$ ), con un cociente de correlación de 0,66 y 0,63 respectivamente.

Las curvas *Receiver Operating Characteristic* para la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría mostraron que el punto de corte  $< 93$  tenía la mayor área, con sensibilidad del 65%, especificidad del 90% y precisión diagnóstica del 83%. Los pacientes agrupados según su saturación de oxígeno mediante pulsioximetría más baja, mostraron tasas significativamente distintas de mortalidad o rehospitalización con insuficiencia cardiaca.

Los autores concluyen que la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría es útil para establecer el diagnóstico y la gravedad de la insuficiencia cardiaca en situaciones agudas como el infarto de miocardio y puede tener implicaciones pronósticas. El diagnóstico debe sospecharse cuando la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría basal es  $<93$ .

## Comentario

En este estudio observacional abierto, los autores pretenden demostrar que una saturación baja tomada en 2-3 ocasiones en los primeros días postinfarto ayuda al diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) y nos aporta información pronóstica. Para ello estudian a 220 pacientes ingresados con infarto, realizando una serie de análisis univariados, relacionando la saturación, con la clase radiológica de IC y la clase Killip.

También establecen un punto de corte para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda (estimado en  $<93\%$  de saturación). En cuanto al pronóstico, se realizó una regresión logística (no una regresión de Cox) para predecir muerte y rehospitalización, resultando como predictores la edad y la presencia de IC (la saturación de oxígeno se comportó como predictor si no se utilizaba la IC en el análisis).

Dicho análisis multivariado es incompleto, pues factores de tan importantes pronósticos en la IC como la anemia, BNP, o en el IAM como la revascularización o los tratamientos (IECAS, betabloqueantes), no se han considerado. Por otro lado, las patologías que pueden producir interferencias en el resultado pulsioximétrico, como la EPOC, hipotensión, etc; no fueron tenidas en cuenta.

Este estudio puede abrir una hipótesis de trabajo para realizar otros que evidencien la importancia del uso de dicha determinación de una manera continua en los pacientes con IAM, pero, y como se viene haciendo hasta ahora, el diagnóstico clínico de IC (que no debe de ser sustituido) es el factor pronóstico más importante en los pacientes que han sufrido un IAM.

---

## Referencia

Pulsioximetría en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda

- Josep Masip, Maria Gayà, Joaquim Páez, Antoni Betbesé, Francisco Vecilla, Rubén Manresa y Pilar Ruíz.
- Rev Esp Cardiol. 2012;65 (10) :879-884.

## Web Cardiología hoy

Pulsioximetría en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda

# Fibrilación auricular y tasa de ictus. Estrategia de control del ritmo versus control de frecuencia

Dr. Rafael Vidal Pérez

14 de diciembre de 2012

Estudio observacional-poblacional que compara en una población de Quebec de  $\geq 65$  años con fibrilación auricular, las tasas de ictus o ataque isquémico transitorio entre los pacientes usando una estrategia de control del ritmo (antiarrítmicos clase Ia, Ic, y III) versus control de frecuencia (betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y digoxina).

Este estudio se realiza teniendo en cuenta que el ictus es una condición debilitante con un aumento del riesgo en pacientes con fibrilación auricular. Aunque los datos de los ensayos clínicos sugieren que tanto la estrategia de control del ritmo como la de control de frecuencia son aproximaciones aceptables con tasas comparables de mortalidad a corto plazo, no está clarificado si las tasas de ictus difieren en pacientes que reciben terapias a largo plazo para control de frecuencia o de ritmo.

Para valorar esto los autores emplearon la siguiente metodología: mediante un estudio poblacional de tipo observacional con pacientes de Quebec con edad  $\geq 65$  años y diagnóstico de fibrilación auricular durante un periodo desde 1999 hasta 2007 utilizando datos de una base administrativa procedente de altas hospitalarias ligada a datos de prescripción de fármacos. Se compararon las tasas de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) entre los pacientes usando control del ritmo (antiarrítmicos clase Ia, Ic, y III) vs. control de frecuencia (betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y digoxina).

La cohorte consistió en 16.325 pacientes que recibían prescripción para terapias de control del ritmo (con o sin terapia de control de frecuencia asociada) y 41.193 pacientes que recibían una prescripción para control de la frecuencia, con un seguimiento medio de 2,8 años (máximo de 8,2 años).

Una menor proporción de pacientes en control del ritmo respecto a control de frecuencia tenía un CHADS<sub>2</sub> score (*Congestive Heart Failure* - insuficiencia cardíaca, *Hypertension* - hipertensión, *Age*  $\geq 75$  years, edad  $\geq 75$  años, *Diabetes mellitus*,

y *Previous Stroke or TIA* - Ictus o AIT previo)  $\geq 2$  (58,1% vs. 67,0%,  $P < 0,001$ ). El tratamiento antitrombótico fue comparable en los dos grupos (76,8% en control del ritmo vs. 77,8% en control de frecuencia).

La tasa de incidencia cruda de ictus/AIT fue menor en los pacientes tratados con control del ritmo en comparación con la terapia de control de frecuencia (1,74 vs. 2,49, por 100 personas-año,  $P < 0,001$ ). Esta asociación fue mucho más marcada en los pacientes de los grupos de moderado y alto riesgo de acuerdo con el *score* de riesgo CHADS<sub>2</sub>.

En el análisis multivariado de regresión de Cox, la terapia de control del ritmo se asociaba con un menor riesgo de ictus/AIT en comparación con el control de frecuencia (*hazard ratio* ajustado 0,80; intervalo de confianza 95% 0,74-0,87). La menor tasa de ictus/AIT fue confirmada con una cohorte creada mediante *propensity score-matching*.

Los autores ante estos hallazgos concluyeron que en comparación con la terapia de control de frecuencia, el uso de una terapia de control del ritmo se asociaba con menores tasas de ictus/AIT entre los pacientes con fibrilación auricular, y en particular aquellos con moderado o alto riesgo para ictus.

## Comentario

La fibrilación auricular (FA) conlleva un detrimento como consecuencia; reduce la calidad de vida y aumenta las morbilidades, y parece asociarse a una mortalidad aumentada. La FA se asocia con un incremento del riesgo de ictus de hasta cinco veces. El tratamiento farmacológico a largo plazo es necesario en los pacientes con FA para disminuir síntomas y prevenir el ictus. El tratamiento antitrombótico ha mostrado ser efectivo en estos pacientes para la prevención del ictus y se guía la valoración del riesgo de ictus mediante el *score* CHADS<sub>2</sub>.

El manejo de los pacientes con FA mediante control de frecuencia o control del ritmo es multifactorial y se individualiza por características de los pacientes y sus preferencias. Varios ensayos clínicos aleatorizados han comparado las estrategias de control de frecuencia y del ritmo en pacientes con FA y no han encontrado diferencias en la mortalidad a corto plazo, siendo el estudio de cabecera en demostrar esto el *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management* (AFFIRM).

Análisis posteriores del AFFIRM han concluido que las tasas de ictus no diferían según el tipo de terapia utilizada. Hasta la fecha, la mayoría de los ensayos que comparaban estas dos estrategias tenían tamaños de la muestra inadecuados para valorar definitivamente sus efectos sobre la aparición de ictus.

Partiendo de la base de que el estudio que comentamos es un estudio de base poblacional y por tanto observacional, va a representar el perfil de riesgo y la adherencia de pacientes de una población general; además normalmente nos proporcionará un seguimiento a largo plazo y un tamaño de muestra grande que nos permite un estudio de los eventos que ocurren con relativa baja frecuencia como sería en este caso el ictus.

Con el uso que se hace de este nuevo diseño de investigación ya este grupo había demostrado que en pacientes de nuevo diagnóstico de FA la estrategia de control de riesgo se asociaba con tasas de mortalidad a largo plazo menores (Arch Intern Med. 2012; 172:997-1004). Aquí los autores comparan las tasas de ictus en control ritmo versus frecuencia tanto en nuevos casos como casos prevalentes en una cohorte de origen poblacional.

Obviamente las limitaciones del estudio provienen del diseño del mismo ya que es posible que existan factores de confusión que pueden contribuir y que se desconocen, o no están disponibles en bases o que no se pueden cuantificar; la base de datos utilizada no permite evaluar la historia natural de FA que puede diferir entre los dos grupos; el tener un origen administrativo puede significar que alguna de las informaciones relevantes de los pacientes no están disponibles, tales como INR o gravedad del ictus.

Este es un estudio poblacional de gran tamaño lo que supone una buena estimación del posible efecto de la terapia de ritmo versus frecuencia sobre el riesgo de ictus/AIT en pacientes con FA y puede llevar a la realización de futuros ensayos clínicos aleatorizados.

Hasta la fecha existía una falta de información sobre un posible efecto sobre el ictus de la terapia de control de ritmo que ya apuntara el ensayo clínico ATHENA con dronedarona como estrategia de control de ritmo y que viene a confirmarse en pacientes del 'mundo real' en este estudio observacional, que obviamente debe valorarse junto a sus limitaciones metodológicas.



---

## Referencia

Rhythm Versus Rate Control Therapy and Subsequent Stroke or Transient Ischemic Attack in Patients With Atrial Fibrillation

- Meytal Avgil Tsadok, Cynthia A. Jackevicius, Vidal Essebag, Mark J. Eisenberg, Elham Rahme, Karin H. Humphries, Jack V. Tu, Hassan Behlouli and Louise Pilote.
- Circulation. 2012;126:2680-2687.

## Web Cardiología hoy

Fibrilación auricular y tasa de ictus. Estrategia de control del ritmo versus control de frecuencia

# La digoxina aumenta el riesgo de muerte en pacientes con fibrilación auricular

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

17 de diciembre de 2012

Análisis del estudio AFFIRM en el que se objetiva el aumento de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular y en tratamiento con digoxina.

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en nuestro medio, sobre todo en personas mayores de 75 años. Cuando se opta por la opción de control de frecuencia cardíaca es ampliamente reconocido el uso de digitálicos. Incluso se emplea en pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca, cuyo beneficio se demostró en el estudio DIG, en el que hay que destacar que se excluyeron pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, en este subanálisis del estudio AFFIRM, se duda de este beneficio de la digoxina.

En el ensayo se incluyeron 4.060 pacientes con fibrilación auricular, aleatorizados a grupo de control del ritmo (2.033) o control de frecuencia (2.027); y se siguieron durante una media de 32 meses. Durante este seguimiento fallecieron el 49,7% de los pacientes de los cuales el 56,3% tomaban digoxina.

Se dividió a los pacientes en dos grupos: en uno, los que tomaban digoxina y en el otro, los que no estaban bajo tratamiento con digitálicos. En el grupo de digoxina había más prevalencia de miocardiopatía, valvulopatía, enfermedad pulmonar, fibrilación auricular sintomática y fallo de antiarrítmicos. En el caso de los que no tomaban digoxina, había más pacientes hipertensos, con estatinas y con fibrilación auricular paroxística.

Al analizar los datos comparando los dos grupos, se observó que suponían factores de riesgo aumentando la mortalidad por todas las causas: tratamiento con digoxina o amiodarona, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, NYHA  $\geq$  II, frecuencia cardíaca  $> 100$  lpm, historia de miocardiopatía, enfermedad coronaria, ictus, enfermedad pulmonar o insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, en cuanto a la mortalidad cardiovascular, todos los factores de riesgo previos lo siguen siendo, excepto el tratamiento con digoxina, y se añade en este grupo como factor de riesgo, la hipertensión arterial. Por su parte, la toma de digoxina tiene una tendencia a la significación en cuanto al aumento de las muertes de causa arritmica.

De esta forma, los autores concluyen que el tratamiento con digoxina aumenta un 41% la mortalidad por todas las causas. En el caso de los pacientes con fibrilación auricular sin insuficiencia cardiaca, el aumento es del 37%. No obstante, hay que tener en cuenta que en los pacientes de este ensayo la frecuencia cardiaca objetivo era <80 lpm en reposo y <110 lpm durante el ejercicio; por lo que muchos pacientes con digoxina llevaban tratamiento concomitante con otros fármacos bradicardizantes (betabloqueantes o antagonistas del calcio).

## Comentario

Muchos son los pacientes cardiopatas con fibrilación auricular y en un porcentaje importante de ellos, se opta por mantener la arritmia bajo control de frecuencia cardiaca. Diversas son las opciones para conseguir este objetivo y, aunque muchos profesionales ya emplean como primera opción betabloqueantes (excepto cuando están contraindicados), todavía encontramos numerosos pacientes en tratamiento con digitálicos.

En este subanálisis del estudio AFFIRM, se objetiva el aumento de la mortalidad inducido por el tratamiento con digoxina. Históricamente es un fármaco muy empleado, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardiaca, pero no es un fármaco excesivamente seguro que, en muchas ocasiones, puede causar complicaciones.

El aumento de la mortalidad global, no siendo significativa la mortalidad cardiovascular (solo con tendencia a la significación), nos hace pensar que es muy importante recordar que la digoxina es un fármaco con eliminación renal y que la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular son enfermos añosos en los que no es infrecuente encontrar insuficiencia renal.

Por otra parte, la digoxina es solo realmente eficaz disminuyendo la frecuencia cardiaca en reposo y no durante el ejercicio; y tiene escaso efecto cuando hay excesiva taquicardización y descarga catecolaminérgica importante.

Por tanto, no solo porque no es un fármaco muy seguro, que da complicaciones, que solo es útil en reposo, cuando la frecuencia cardíaca no es muy alta y, como se ha visto en este estudio, tiene riesgo de aumentar la mortalidad; sino también porque existen otros fármacos más seguros y eficaces, como son los betabloqueantes, deberíamos plantearnos el tratamiento con digitálicos en los pacientes con fibrilación auricular.

---

## Referencia

[Increased Mortality Among Patients Taking Digoxin-Analysis from the AFFIRM Study](#)

- MG Whitbeck, RJ Charnigo, P Khairy, K Ziada, AL Bailey, MM Zegarra, J Shah, G Morales, T Macaulay, VL Sorrell, CL Campbell, J Gurley, P Anaya, H Nasr, R Bai, L Di Biase, DC Booth, G Jondeau, A Natale, D Roy, S Smyth, DJ Moliterno, CS Elayi.
- doi: 10.1093/eurheartj/ehs348.

## Web Cardiología hoy

[La digoxina aumenta el riesgo de muerte en pacientes con fibrilación auricular](#)

# ¿Es igual la respuesta diurética en pacientes obesos con insuficiencia cardiaca que en los no obesos?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

19 de diciembre de 2012

Subanálisis del estudio DOSE que intenta analizar si la obesidad podría atenuar la eficacia de diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) aguda descompensada.

El ensayo clínico DOSE estudió a 308 pacientes con IC aguda con tratamiento diurético de baja intensidad frente a tratamiento de alta intensidad (diuréticos intravenosos). Se realiza un subanálisis donde se estudia la interacción estadística entre la obesidad y la estrategia de dosificación en relación de los puntos finales clínicos. Después de 72 horas de tratamiento, los sujetos obesos (índice de masa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, n=173) tuvieron una mayor pérdida de volumen que los sujetos no obesos (n=119), pero mejoras similares en disnea y en la presencia de congestión.

Ambos grupos tuvieron una mayor pérdida de líquidos con tratamiento de alta intensificación. Los sujetos obesos tenían una mayor incidencia de empeoramiento de la función renal (EFR) a las 72 horas con tratamiento intensivo bajo, en comparación con sujetos no obesos.

Por el contrario, en la estrategia de altas dosis, los sujetos no obesos y obesos tuvieron una incidencia similar de EFR. No hubo diferencias entre los sujetos obesos y no obesos en el tiempo hasta el alta y supervivencia, rehospitalización o visitas a Urgencias a los 60 días.

Los autores concluyen que la incidencia de la EFR fue mayor en los obesos que en sujetos no obesos con dosis bajas de diuréticos. Sin embargo, la frecuencia de EFR fue equivalente en los sujetos obesos y no obesos con tratamiento de alta intensificación. Se necesitan estudios adicionales para evaluar el beneficio de una estrategia de tratamiento inicial de alta intensificación en los pacientes obesos con IC aguda.

## Comentario

La obesidad en la insuficiencia cardiaca tiene una alta prevalencia, mucho más que en la población general y que en otras patologías cardiovasculares, por lo que conocer cuáles son las diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad de los tratamientos en esta subpoblación, es muy importante.

En este subanálisis del ensayo clínico DOSE, que intentaba ver si existían diferencias de respuesta a una estrategia basada en altas dosis de diuréticos frente a bajas dosis, se analizan las respuestas de los 308 pacientes con IMC>30, y se observa que los pacientes obesos sometidos a una estrategia de diuréticos de baja intensidad presentaban un incremento de empeoramiento de la función renal (FR) que los no obesos, siendo la respuesta en cuanto la pérdida de volumen en ambas estrategias, mayor en obesos pero no en cuanto a los *endpoints* clínicos.

Este estudio nos plantea, como sugieren los autores, cuatro hipótesis:

1. ¿Son diferentes los obesos con IC que los no obesos? En este estudio y en general, los pacientes obesos son más jóvenes y habitualmente con más HVI, lo cual hace que la prevalencia de disfunción sistólica sea menor, por lo que el tratamiento debe estar orientado a estas características y, por otra parte, los efectos secundarios como el EFR son menores, pues la edad es el factor predictor más importante.
2. ¿Debemos tratar a los obesos con IC de diferente manera que a los no obesos? Los hallazgos del presente estudio sugieren que un tratamiento intensivo con diuréticos inicial en pacientes obesos puede estar justificado por el exceso de pérdida de líquido sin el coste incremental de aumentar el EFR.
3. No hay suficiente evidencia de que el empeoramiento de la función renal por tratamiento diurético en los obesos empeore el pronóstico.
4. El papel de los niveles de BNP en los obesos no está bien establecido. Los niveles de NT-proBNP fueron un 50% inferiores en obesos que en no obesos, la disminución absoluta con tratamiento fue inferior en obesos pero la relativa (%) fue similar a las 72 horas.

A pesar de las limitaciones (clasificación inadecuada de obesos antes del tratamiento diurético, no usar la medición de cintura-cadera para la definición de obesidad,

o no utilizar la urea como factor de empeoramiento) este subanálisis nos aporta información valiosa para el manejo diurético de los pacientes obesos con IC.

---

## Referencia

[Obesity and the Response to Intensified Diuretic Treatment in Decompensated Heart Failure: A DOSE Trial Substudy](#)

- Achal Gupta, Eugene Braunwald, Steven McNulty, G. Michael Felker, E. Michael Gilbert, Rami Alharethi, Kerry L. Lee, Kevin J. Anstrom, Margaret M. Redfield, Steven R. Goldsmith, Christopher M. O'Connor, David A. Bull, Josef Stehlik, Sheldon E. Litwin.
- J Cardiac Fail 2012;18:837-44.

## Web Cardiología hoy

[¿Es igual la respuesta diurética en pacientes obesos con insuficiencia cardiaca que en los no obesos?](#)

# Prevalencia y pronóstico del QRS ancho en la IC con función ventricular preservada y deprimida

Dr. Rafael Vidal Pérez

21 de diciembre de 2012

Registro observacional prospectivo perteneciente al *Swedish Heart Failure Registry* donde se evalúa la prevalencia de correlación con el impacto pronóstico de la prolongación del intervalo QRS en insuficiencia cardiaca, con función ventricular deprimida y preservada.

Este estudio se basa en el poco conocimiento sobre la correlación clínica independiente y el impacto pronóstico de la prolongación del intervalo QRS en la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección (FE) reducida y preservada.

La explicación científica para un uso de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en la FE preservada no es conocida. Por tanto, el objetivo que plantean estos autores es determinar la prevalencia de correlación con el impacto pronóstico de la prolongación del intervalo QRS en IC con FE reducida y preservada

La metodología y resultados del estudio fueron los siguientes: se estudiaron 25.171 pacientes (edad  $74,6 \pm 12,0$  años, 39,9% mujeres) procedentes del *Swedish Heart Failure Registry*. Se evaluaron la anchura del QRS y otras 40 variables clínicamente relevantes. La correlación de la anchura del QRS fue evaluada mediante regresión logística multivariable, y la asociación entre la anchura del QRS y la mortalidad por todas las causas con regresión multivariante de Cox. Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados según la FE. Un 31% tenían un QRS  $\geq 120$  ms.

Los predictores más fuertes para encontrar un QRS  $\geq 120$  fueron la mayor edad, sexo masculino, cardiomiopatía dilatada, mayor duración de la IC, y la menor FE. La supervivencia a un año fue de 77% para QRS  $\geq 120$  vs. 82% para QRS  $< 120$  ms, y la supervivencia a cinco años fue de 42 vs. 51%, respectivamente ( $P < 0,001$ ). El *hazard ratio* ajustado para todas las causas de mortalidad fue de 1,11 (intervalo de confianza 95% 1,04-1,18;  $P = 0,001$ ) para QRS  $\geq 120$  vs.  $< 120$  ms. No hubo interacción entre la anchura del QRS y la FE.



Los autores concluyeron tras sus hallazgos que la prolongación del QRS se asocia con otros marcadores de la severidad en IC pero que también va a ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas. El riesgo asociado a la prolongación del QRS podría ser similar sin importar la FE. Esto proporciona una base científica para realizar ensayos con TRC en pacientes con IC con FE preservada.

## Comentario

La IC con FE preservada, designada en ocasiones como IC diastólica, es quizás igualmente común y letal como la IC con FE deprimida, pero está pobremente caracterizada y no existe una terapia basada en la evidencia. En la población general, la prolongación del QRS y/o bloqueo de rama izquierda (BRI) está presente en 1% a edades adultas, aumentando hasta un 5-17% a los 80 años, ocurriendo más comúnmente en el sexo masculino, IC, enfermedad arterial coronaria, hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, y asociado con un pronóstico adverso. En IC con FE reducida la prolongación del QRS y/o BRI está presente en 24-47% y se piensa que está asociado a una mortalidad aumentada, aunque también otros estudios han mostrado ausencia de incremento de riesgo.

Para la FE preservada, la prolongación no específica del QRS no ha sido estudiada, en cambio el BRI está presente entre el 8% y el 40% de los casos, con un conflictivo impacto pronóstico en diferentes estudios.

Estos estudios fueron relativamente pequeños, con limitados ajustes de covariables y potenciales factores de confusión así como resultados controvertidos.

Si la prolongación del QRS es meramente un marcador de riesgo en la IC y de su severidad, o si en realidad es un factor de riesgo para la progresión de IC y su mortalidad, es algo desconocido. La mortalidad reducida con TRC en la IC con FE deprimida nos sugiere un efecto de factor de riesgo para la prolongación del QRS que responde a intervención, pero la correlación clínica independiente y las implicaciones pronósticas de la prolongación del QRS son pobremente interpretadas.

Si la TRC pudiera ser beneficiosa en la función preservada es algo no conocido, los autores de este trabajo plantean demostrar que la prolongación del QRS es un factor independiente de riesgo para mortalidad tanto en FE preservada como reducida y que, por tanto, la TRC también beneficiaría a la FE preservada.

El objetivo del *Swedish Heart Failure Registry*, registro soportado desde Internet, es mejorar el manejo de los pacientes con IC al seguir de forma más estricta las guías relacionadas con diagnóstico y tratamiento, a largo plazo pretende reducir la morbimortalidad e incrementar la calidad de vida de estos pacientes.

Uno de los hallazgos destacables del estudio fue que el 31% de los pacientes con IC tenían un QRS  $\geq 120$  mseg, y que esto como se esperaba era más frecuente con FE reducida respecto a preservada, pero que una vez que esto ocurría era un factor de riesgo independiente para mortalidad sin tener en cuenta el valor de FE, además se observó en el estudio una tendencia a un mayor riesgo cuanto mejor clase NHYA, lo que según los autores puede sugerir que el potencial beneficio de TRC podría ser mayor realmente en la IC más leve. Otro elemento de interés fue que la prolongación del QRS fue dañina independientemente de si era un BRI o no, y cuando se analizaban de forma separada, tanto BRI como el retraso de conducción intraventricular inespecífico resultaban igualmente dañinos.

Dentro de las limitaciones del estudio el dato de anchura del QRS se añadía a la base desde cada uno de los centros locales y no era sujeto a monitorización, además los autores afirman que no existe un criterio firmemente establecido al respecto a cómo medir la anchura del QRS, por otro lado el registro no establecía diferencias en cuanto retraso inespecífico de conducción y un bloqueo de rama derecha.

A la hora del multivariado, como siempre, existen datos desconocidos o factores de confusión no tenidos en cuenta que podrían explicar en parte el riesgo y que no habrán sido tenidos en cuenta.

Para concluir podemos afirmar que estamos ante un estudio que aporta información de interés respecto a un posible manejo diferente en los pacientes con IC y función preservada basado en la estimulación mediante resincronización como hipótesis de trabajo futuro.

---

## Referencia

Prevalence, Correlates, and Prognostic Significance of QRS Prolongation in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction

- Lars H. Lund, Juliane Jurga, Magnus Edner, Lina Benson, Ulf Dahlström, Cecilia Linde, and Urban Alehagen.
- Eur Heart J (2012) [Epub October 4,2012]; doi: 10.1093/eurheartj/ehs305.

## Web Cardiología hoy

Prevalencia y pronóstico del QRS ancho en la IC con función ventricular preservada y deprimida

# ¿Es segura la prueba de esfuerzo?

Dr. Juan Quiles Granado

24 de diciembre de 2012

Estudio retrospectivo que analiza la frecuencia de eventos adversos durante la realización de pruebas de esfuerzo en pacientes de alto riesgo.

La prueba de esfuerzo es un estudio utilizado ampliamente como ayuda para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria. En general, la tasa de complicaciones en relación con esta prueba es muy baja, y está en torno al 0,04% o una por cada 2.500 pruebas.

Estas cifras datan de estudios de 1980 y muchos de los pacientes incluidos en estos estudios eran asintomáticos o con dolor torácico atípico y de bajo riesgo o con baja probabilidad de enfermedad coronaria. La seguridad de las pruebas de esfuerzo depende del riesgo basal de la población. Las pruebas de esfuerzo con determinación de consumo de gases son pruebas utilizadas para conocer la capacidad funcional. Se utilizan para la evaluación de la capacidad de ejercicio y la respuesta al tratamiento en pacientes con ICC que están siendo considerados para el trasplante cardiaco, y para el diagnóstico diferencial de disnea de origen respiratorio o cardiaco cuando la causa es incierta.

Estas indicaciones implican realizarla en pacientes de alto riesgo como quienes presentan enfermedad valvular, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía congénita o hipertensión pulmonar, y al respecto hay pocos datos publicados sobre la seguridad en estos subgrupos de pacientes. Este estudio investiga la seguridad de la prueba de esfuerzo con consumo de gases en una cohorte heterogénea de pacientes de alto riesgo con una amplia variedad de diagnósticos cardiacos.

Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico que incluye 5.060 pruebas de esfuerzo realizadas en 4.250 pacientes, incluyendo 1.748 (35%) mujeres y 686 (14%) sujetos con edad  $\geq 75$  años. El objetivo final primario fue la aparición de un evento adverso grave durante las pruebas de estrés. Los diagnósticos de la población incluida fueron insuficiencia cardiaca congestiva (n=1.289, 25,5%), miocardiopatía hipertrófica (n=598, 11,8%), hipertensión arterial pulmonar (n=194, 3,8%), y estenosis aórtica (n=212, 4,2%).

Esta población de pacientes generalmente tenía un deterioro funcional grave, incluyendo 1.192 (24%) pacientes con pico VO<sub>2</sub> <14 ml/kg/min. Ocho eventos adversos ocurrieron durante las pruebas de esfuerzo, suponiendo una tasa de eventos adversos de 0,16%. El efecto adverso más frecuente (n=6) fue la taquicardia ventricular sostenida. No hubo eventos mortales.

Con estos datos, los autores concluyen que la prueba de esfuerzo con consumo de gases es generalmente un procedimiento seguro, incluso en una población con patología cardiovascular de alto riesgo subyacente.

## Comentario

El valor principal de este artículo es la demostración de que la prueba de esfuerzo con consumo de gases es un procedimiento razonablemente seguro en una población de pacientes con un espectro de enfermedades cardiovasculares establecidas, muchas de las cuales representan condiciones de alto riesgo que se consideran contraindicaciones relativas a la prueba de esfuerzo convencional.

Una limitación de este estudio es que todos los pacientes incluidos tenían sus diagnósticos cardiovasculares establecidos antes de la prueba, y que la prueba fue realizada cuidadosamente en un laboratorio con experiencia, en un centro de atención terciaria.

Dada la baja incidencia de eventos en este estudio, sería necesario uno con una población más grande para determinar cuál de estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir una complicación durante la prueba de esfuerzo.

---

## Referencia

[The Safety of Cardiopulmonary Exercise Testing in a Population With High-Risk Cardiovascular Diseases](#)

- Joseph Skalski, Thomas G. Allison, Todd D. Miller.
- Circulation 2012; 126: 2465-2472.

## Web Cardiología hoy

[¿Es segura la prueba de esfuerzo?](#)

# Posible efecto beneficioso de las estatinas en la cardiotoxicidad por antraciclinas

Dra. Ana María Peset Cubero

26 de diciembre de 2012

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo en el que se describe el posible efecto beneficioso del tratamiento con estatinas en las mujeres con cáncer de mama, que reciben un tratamiento quimioterápico con antraciclinas.

La hipótesis planteada del posible efecto protector de las estatinas parte de estudios experimentales en animales, en los que las estatinas han demostrado prevenir la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina sin comprometer la eficacia de la terapia.

Se evalúan de forma retrospectiva un total de 628 mujeres con neoplasia de mama de reciente diagnóstico (edad media 51,5 años) y tratamiento con antraciclinas. Se trata de un estudio observacional de casos-controles cuyo objetivo es investigar la relación entre la terapia con estatinas y la aparición de eventos cardiovasculares, principalmente las descompensaciones por insuficiencia cardíaca.

Para ello se utilizaron métodos estadísticos de puntuaciones de tendencia y emparejamiento que permitieron comparar aquellas mujeres en tratamiento ininterrumpido con estatinas, con aquellas sin tratamiento (periodo aproximado de seguimiento de dos años). Se incluyeron 67 mujeres (10,7%) en el grupo de tratamiento con estatinas y 134 mujeres en el grupo control (2:1). Del total de mujeres incluidas (n=201), se observaron en total 67 casos de insuficiencia cardíaca de nueva aparición.

En el grupo de tratamiento con estatinas el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca fue significativamente menor (HR 0,3, 95% CI: 0,1-0,9; p <0,03). Los predictores de riesgo de insuficiencia cardíaca obtenidos en el análisis multivariado fueron la variable compuesta de factores de riesgo de cardiotoxicidad en el momento del diagnóstico (definida como edad 100 mg/dl) (HR 5,0; 95% CI: 2,2 - 11,1; p <0,001), la fracción de eyección <55% (HR 2,7; 95% CI: 1,2 - 6,3; p <0,02) y el uso de trastuzumab (HR 3,0; 95% CI: 1,3-7,2; p <0,01).

## Comentarios

No es necesario insistir en que los datos aquí obtenidos tienen la limitación de los estudios observacionales, con lo que las conclusiones en cuanto a las recomendaciones del tratamiento con estatinas deben ser tomadas con cierta cautela. Pero, como muy bien se comenta en el editorial que acompaña este artículo, los resultados aquí presentados son de suma importancia por el hecho de ser un buen reflejo de la situación actual de la cardiotoxicidad en la neoplasia de mama.

Nunca, hasta ahora, se habían obtenido tantos detalles descriptivos en cuanto a factores de riesgo cardiológicos y comorbilidades en la neoplasia de mama. En la mayoría de los grandes ensayos oncológicos, el principal dato analizado es la fracción de eyección ventricular, y pocas veces se tienen en cuenta otras entidades u otros factores de riesgo cardiovascular.

La definición de cardiotoxicidad, por tanto, queda la mayoría de las veces limitada a la aparición de disfunción sistólica ventricular. Un dato destacable de este estudio es la inclusión de un mayor número de situaciones clínicas en la definición de cardiotoxicidad, añadiendo por ejemplo como factores de riesgo la hipertensión arterial, la dislipemia o la historia de cardiopatía isquémica entre otros.

Este estudio parte de la hipótesis de que el mecanismo de daño miocárdico de las antraciclina se asocia a la liberación de radicales libres de oxígeno. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas, que incluyen la reducción de los mecanismos inflamatorios vasculares y el estrés oxidativo, podrían frenar de algún modo los mecanismos de cardiotoxicidad.

Desafortunadamente, hasta la fecha, el número de estudios que hacen referencia a este tema es casi inexistente. Como casi único dato tenemos un estudio aleatorizado de pequeño tamaño (Acar et al.) en el que el tratamiento con atorvastatina demostró prevenir la afectación en la fracción de eyección ventricular.

Los tratamientos en los que sí ha sido probada la eficacia en la prevención de cardiotoxicidad de una forma más sólida son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) y los betabloqueantes.

En este estudio parece evidente que las pacientes que recibieron quimioterapia y además estatinas, comparado con el grupo control, presentaron un menor riesgo

de desarrollo de insuficiencia cardíaca, e incluso cierta tendencia hacia una menor mortalidad (4 casos de insuficiencia cardíaca y ningún fallecimiento en el grupo de estatinas, frente a 23 casos de insuficiencia cardíaca y 15 fallecimientos en el grupo control). En este caso, el efecto positivo añadido de los fármacos concomitantes, como los IECAs o los betabloqueantes, queda en interrogante y nos plantea la necesidad de realizar estudios prospectivos que aclaren esta cuestión.

Otro dato interesante extraído de esta cohorte es la confirmación de un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en aquellas pacientes con neoplasia de mama que reciben tratamiento complementario con trastuzumab, como se ha visto ya en otros estudios, sugiriendo así la necesidad de aumentar las medidas de protección cardiovascular en estos casos.

En definitiva, se trata de un estudio interesante por sus implicaciones prácticas en el campo de la 'Cardio-Oncología'. No hay que olvidar que las pacientes con cáncer de mama puede que también tengan algún que otro factor de riesgo cardiovascular o incluso tengan una patología cardíaca sin diagnosticar que podría verse exacerbada al recibir un tratamiento quimioterápico agresivo. Por tanto, para conseguir un mejor pronóstico es necesario que prestemos la máxima atención a este escenario clínico, y es ahí donde las estatinas podrían tener su indicación.

---

## Referencia

[Effect of Statin Therapy on the Risk for Incident Heart Failure in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline Chemotherapy: An Observational Clinical Cohort Study](#)

- Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH.
- J Am Coll Cardiol 2012; 60:2384-2390.

## Web Cardiología hoy

[Posible efecto beneficioso de las estatinas en la cardiotoxicidad por antraciclinas](#)



# Resultados a largo plazo de la denervación renal en hipertensión refractaria. Ensayo Symplicity HTN-2

Dr. Rafael Vidal Pérez

28 de diciembre de 2012

Evaluación de resultados a largo plazo en cuanto a efectividad y seguridad del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico Symplicity HTN-2, donde se trata mediante denervación renal con radiofrecuencia a pacientes con hipertensión arterial refractaria.

Este estudio se basa en que la activación renal por nervios simpáticos puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión. El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico Symplicity HTN-2 ha demostrado que la denervación renal mediante catéter produce una disminución significativa de la presión arterial en pacientes resistentes al tratamiento a los seis meses después del procedimiento si se compara con controles (pacientes que solo toman fármacos).

Aquí se presentan los resultados del seguimiento a largo plazo que incluyen los resultados de los seis meses de entrecruzamiento (los pacientes que fueron a controles se sometieron posteriormente al procedimiento de denervación).

La metodología del estudio fue la siguiente: se seleccionaron pacientes que estuvieran tomando  $\geq 3$  fármacos antihipertensivos y con una tensión arterial sistólica basal de  $\geq 160$  mm Hg ( $\geq 150$  mmHg para diabéticos tipo 2). Tras seis meses el objetivo primario fue alcanzado y se permitió realizar la denervación renal en el grupo de pacientes control. A continuación se presentan los resultados de un año de seguimiento de los pacientes aleatorizados a denervación renal inmediata ( $n=47$ ) y los resultados postprocedimiento a seis meses de los pacientes del entrecruzamiento ( $n=46$ , con seguimiento a 12 meses había 35).

A los doce meses tras el procedimiento, la caída media de la presión arterial en la consulta en el grupo de denervación renal inicial (-28,1 mmHg; intervalo de confianza 95% -35,4 a -20,7;  $P < 0,001$ ) fue similar a la caída a los seis meses (-31,7 mmHg; intervalo de confianza 95% -38,3 a -25,0;  $P = 0,16$  versus el cambio de seis meses). Para el grupo de entrecruzamiento la presión arterial sistólica media a los seis meses

tras el procedimiento disminuyó significativamente (desde  $190,0 \pm 19,6$  a  $166,3 \pm 24,7$  mmHg; cambio  $-23,7 \pm 27,5$ ;  $P < 0,001$ ). En el grupo de entrecruzamiento hubo una disección de arteria renal durante la inserción del catéter guía, antes de la denervación, corregida mediante stent en la arteria renal, y un episodio hipotensivo, que se resolvió mediante ajuste de la medicación.

Ante estos hallazgos los autores concluyeron que los pacientes del grupo control que pasaron (entrecruzamiento) a recibir denervación renal con el sistema Symplicity mostraron una caída significativa de la presión arterial similar a la observada en los pacientes que habían recibido la denervación inmediata. La denervación renal proporciona una reducción sostenida y segura de la presión arterial a un año de seguimiento.

## Comentario

La prevalencia de la hipertensión se incrementa de forma global. En el año 2000 se estimaba que la hipertensión afectaba a 972 millones de adultos y se piensa que el aumento puede llegar a los 1.560 millones en 2025. A pesar de la disponibilidad de numerosas y efectivas medicaciones antihipertensivas, muchos hipertensos permanecen mal controlados por múltiples razones, incluyendo un inadecuado tratamiento. Entre los pacientes hipertensos bajo tratamiento, la proporción estimada de pacientes no controlados (considerando control presión arterial  $< 140/90$  mmHg) oscila entre 47% a 84% en Europa y Norte América.

Incluso existe un subgrupo de pacientes que siendo cumplidores del tratamiento farmacológico con tres o más fármacos (incluyendo un diurético) no están controlados y se designan como hipertensión resistente o refractaria, la proporción de esos pacientes no está clara, en Estados Unidos se estima una prevalencia que va del 13 al 30% de los adultos bajo tratamiento para la hipertensión. Estas cifras suponen un reto serio y mundial a la salud ya que se observa que cada incremento de 20/10 mmHg de la presión arterial va a suponer doblar la mortalidad cardiovascular.

La denervación renal por catéter mediante radiofrecuencia es un procedimiento mínimamente invasivo que se basa en la premisa de que la interrupción de los nervios renales aferente y eferente va a resultar en una disminución de la señal simpática sobre los riñones lo que va a reducir la liberación de renina y la retención de sodio, incrementando el flujo sanguíneo renal y disminuyendo la presión arterial. Los resultados nos muestran es que es un tratamiento complementario efectivo y seguro para asociar al tratamiento farmacológico en hipertensión refractaria.

Dentro de las limitaciones del estudio, se encuentra que no se realizó monitorización de presión arterial 24 horas, se intentó recoger datos de mediciones ambulatorias durante los primeros seis meses pero dada la recogida incompleta y la falta de adherencia de los pacientes, estos datos no están disponibles. Tras los primeros seis meses tampoco se realizaron estos estudios de presión arterial durante 24 horas. Es posible, aunque no esté establecido de forma definitiva, que con la denervación renal los elementos de reactividad en la presión arterial en la consulta sean muchos más bajos que los componentes menos reactivos que se manifiestan en la medición de la presión arterial durante 24 horas. Además no se realizó cegamiento de la intervención de denervación para los médicos que medían la tensión arterial lo que puede influir en los resultados.

Debido a estas limitaciones, en el siguiente estudio Symplicity HTN-3 se planteará objetivo secundario de evaluación de presión arterial durante 24 horas y se realizará cegamiento de la intervención mediante una denervación simulada.

Este estudio sobre denervación renal muestra resultados prometedores y sostenidos en el tiempo para esta población con hipertensión refractaria. Lo que no está aún claro, como se publicó en medios de prensa general, es que estemos ante una opción real en la hipertensión de grado leve por el momento. Permaneceremos atentos a las próximas publicaciones que aportarán luz en este campo que estaba siendo abandonado y que vuelve a cobrar inusitada importancia.

De todas formas, no debemos olvidar que en el tema del cumplimiento hay mucho camino que recorrer y que estas intervenciones probablemente no serán suficientes y el paciente seguirá precisando medidas farmacológicas e higiénico dietéticas.

---

## Referencia

Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial

- Murray D. Esler; Henry Krum; Markus Schlaich; Roland E. Schmieder; Michael Böhm; Paul A. Sobotka; investigadores del estudio Symplicity HTN-2.
- Circulation. 2012; 126:2976-2982.

Clinical Trial Registration

- Unique identifier: NCT00888433.
- Investigadores del estudio Symplicity HTN-2.

## Web Cardiología hoy

Resultados a largo plazo de la denervación renal en hipertensión refractaria. Ensayo Symplicity HTN-2

# ¿Nuevos predictores de riesgo vascular?

Dra. Ana Rodríguez-Argüeso

31 de diciembre de 2012

Metaanálisis de 52 estudios prospectivos con cerca de 250.000 pacientes exentos de historia de enfermedad cardiovascular, con la intención de determinar el valor de la PCR o los niveles de fibrinógeno al ser añadidos a los predictores de riesgo clásicos.

Ya en el 2003, la AHA afirmó que la PCR podría ser usada por los facultativos para realizar una valoración más completa del riesgo cardiovascular global de sus pacientes. El debate sobre la utilidad de dicha proteína, así como del fibrinógeno, ha estado vigente hasta la actualidad. Es por ello que los autores realizaron una revisión exhaustiva de los estudios publicados al respecto, añadiendo los niveles de leucocitos y de albúmina (también marcadores de inflamación) como objetivos secundarios.

Se incluyeron en el estudio las cohortes prospectivas de pacientes sin historia documentada de enfermedad cardiovascular (infarto, angina, ictus...). Se registraron durante los seguimientos las muertes por causa determinada y los eventos vasculares (IAM no fatal o ictus) y solo fueron usados aquellos estudios que recogían todos los datos basales (edad, sexo, tabaquismo, diabetes, TAS) así como los factores clásicos de riesgo vascular (HDL, colesterol total).

Al añadir uno de los marcadores de inflamación al modelo clásico de estimación de riesgo cardiovascular, el poder del estadístico C aumentó en 0,0039 con los niveles de PCR y en 0,0027 al añadir los datos del fibrinógeno. En los análisis de participantes con datos de ambos, se observó que el cambio del estadístico C no difería significativamente del cambio obtenido cuando cada marcador fue estudiado por separado. En cuanto a la mejoría del estadístico C al añadir los datos de los leucocitos o niveles de albúmina, no se observaron diferencias respecto a la adición de los anteriores.

Para hacer una estimación del poder potencial predictivo de estos marcadores, se analizó la población con riesgo cardiovascular estimado entre 10-20% en 10 años (690 pacientes). Estos, según las guías ATP III, no serían subsidiarios de tratamiento con estatinas por ser de riesgo moderado. Sin embargo, al añadir los valores de PCR, un 5,2% de todos ellos fue reclasificado con un riesgo  $\geq 20\%$  de presentar un evento

cardiovascular a los diez años. Realizando el mismo ejercicio con los niveles de fibrinógeno, se consiguió una reclasificación de riesgo al rango superior de un 4,7% de los pacientes. En cifras globales, los hallazgos resultarían en conseguir la prevención de evento cardiovascular tras el nuevo inicio de estatinas, de 30 pacientes en 10 años, y de 27 si se usara el valor del fibrinógeno.

En esta publicación se mostraron los resultados del análisis conjunto de 52 estudios para investigar el peso de la proteína C reactiva o del fibrinógeno al ser añadidos a los modelos clásicos de valoración de riesgo cardiovascular entre gente sin historia cardiológica documentada.

Se observó que bajo tratamiento según las guías actuales, tras la evaluación inicial con los factores de riesgo convencionales, la adición de la PCR y el fibrinógeno a estos, suponía una reclasificación de rango en un porcentaje de pacientes, pasando de rango intermedio a superior.

Así pues, se concluyó que podía prevenirse un evento cardiovascular en diez años, cada 400-500 individuos de riesgo intermedio sin historia cardiológica previa, reclasificados a riesgo alto tras evaluar sus niveles de PCR y/o fibrinógeno.

## Comentario

El modelo usado en este estudio asumía que los niveles de estos marcadores de inflamación, aportaban la misma predicción de riesgo en todos los subgrupos poblacionales. Sin embargo, al hacer un análisis estratificado por sexos, los datos iniciales mostraron que el valor predictivo tan solo se manifestaba en el sexo masculino; aunque se deberían realizar estudios diseñados específicamente para ese grupo poblacional para confirmar dicha hipótesis.

En cuanto a las limitaciones del estudio, destacar que abarca 16 países y 10 años de seguimiento, por lo que los criterios de clasificación e inclusión, pudieron variar en función del momento del reclutamiento y los estándares usados. Por otra parte, la información incompleta acerca del uso de estatinas, pudo influenciar las mediciones realizadas, sobreestimando los beneficios potenciales de estas, dado que se asumió que toda la gente incluida las estaba tomando.

Por tanto, esta revisión ofrece datos que apoyan las anteriores líneas de hipótesis, avalando el uso de los marcadores de inflamación para realizar una mejor valoración de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes situados en el grupo intermedio.

---

## Referencia

[C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction](#)

- The Emerging Risk Factors Collaboration.
- N Engl J Med 2012; 367:1310-1320.

## Web Cardiología hoy

[¿Nuevos predictores de riesgo vascular?](#)

# Estudio MESA en pacientes sin enfermedad CV: importancia de la disfunción sistólica

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

2 de enero de 2013

Subanálisis del estudio MESA en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida y que fueron sometidos a resonancia cardíaca. En él se evalúan la prevalencia y el significado pronóstico de la disfunción sistólica en esta población.

Existen muy pocos datos acerca de la prevalencia, asociaciones y pronóstico de los pacientes con disfunción sistólica de VI (DSVI) y que son asintomáticos, especialmente en aquellos sin enfermedad cardiovascular previa.

En este estudio se realizan análisis de Kaplan Meier y riesgos proporcionales de Cox para establecer la relación entre DSVI definida como fracción de eyección del VI menor de 50% y la aparición de un episodio de insuficiencia cardíaca (IC), mortalidad y otros episodios cardiovasculares. De los 5.004, 112 presentaron IC, 321 tuvieron algún episodio cardiovascular y 278 murieron tras un seguimiento de nueve años. La prevalencia total de DSVI fue del 1,7%, siendo más alta en afroamericanos (2,6%). Los pacientes con DSVI tuvieron un peor perfil de riesgo cardiovascular (mayor proporción de varones y una menor proporción de fumadores, mayores cifras de tensión arterial, mayor masa VI y mayor puntuación en el score de riesgo de *Framingham*. La FEVI media era de 69% en el grupo de pacientes con función sistólica conservada y de 44% en el grupo de pacientes con DSVI).

La DSV se asoció a un incremento de riesgo ajustado y no ajustado para la incidencia de IC (HR 8,7 y 12, respectivamente), enfermedad CV (2,2 y 3,3 de HR, respectivamente), y mortalidad por todas las causas (HR 2,0 y 3,47, respectivamente). Una disminución del 10% de la fracción de eyección en la evolución se asoció con un incremento de IC y mortalidad por todas las causas. En los pacientes con DSVI la masa del ventrículo izquierdo se relaciona con la incidencia de la IC (c-index =0,74)

Los autores concluyen que la DSVI es poco común en individuos sin enfermedad cardiovascular previa, pero se asocia a un alto riesgo de IC, episodios CV y mortalidad



por todas las causas. La masa de ventrículo izquierdo discrimina muy bien la incidencia de IC en los pacientes de este registro con DSVI.

## Comentario

El estudio MESA es un registro prospectivo que incluye a 6.814 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardíaca, cerebral o periférica) y que se incluyeron entre julio de 2000 y agosto de 2002 en seis estados norteamericanos. Se presenta un subanálisis de 5.004 pacientes que fueron evaluados mediante RM cardíaca.

Se determinaron, entre otros parámetros, la fracción de eyección de VI (FEVI) y el índice de masa ventricular izquierdo (IMVI). La fuerza que nos da este estudio que demuestra que la DSVI es un factor muy importante en pacientes sin antecedentes de ECV, es que se trata de un estudio muy amplio, con un gran seguimiento, con el uso de una técnica muy precisa como la RMC.

Sin embargo, la baja prevalencia de la DSVI en esta población hace que no se puedan realizar análisis estratificados ni ajustar por múltiples variables, tampoco se puede generalizar los resultados y, por otro lado, no se especifican otros datos importantes para el desarrollo de la IC como el tamaño de la aurícula izquierda y otras estructuras.

---

## Referencia

[Prognosis of Individuals With Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis \(MESA\)](#)

- Yeboah J, Carlos J. Rodriguez, Brandon Stacey, Joao A. Lima, Songtao Liu, J. Jeffrey Carr, W. Gregory Hundley and David M. Herrington.
- doi:10.1161 / CIRCULATIONAHA.112.112201.

## Web Cardiología hoy

[Estudio MESA en pacientes sin enfermedad CV: importancia de la disfunción sistólica](#)

# Reparación valvular en la insuficiencia mitral isquémica asociada a revascularización quirúrgica. Estudio RIME

Dr. Rafael Vidal Pérez

4 de enero de 2013

Ensayo controlado, aleatorizado en pacientes con insuficiencia mitral moderada isquémica para determinar si reparando la válvula mitral durante la cirugía de revascularización coronaria, se podría mejorar la capacidad funcional y el remodelado inverso ventricular izquierdo comparado con la revascularización aislada.

El estudio parte de que el papel de la reparación valvular mitral (RVM) durante la cirugía de revascularización coronaria (CRC) en pacientes con una insuficiencia mitral moderada isquémica no está muy definido actualmente. Para ello los autores plantearon el ensayo RIME (*Randomized Ischemic Mitral Evaluation*), un ensayo controlado, aleatorizado para determinar si reparando la válvula mitral durante la CRC se podría mejorar la capacidad funcional y el remodelado inverso ventricular izquierdo comparado con la CRC aislada.

La metodología del estudio fue la siguiente: 73 pacientes enviados a su centro para CRC con insuficiencia mitral moderada de origen isquémico y una fracción de eyección >30% fueron aleatorizados a recibir CRC más RVM (34 pacientes) o CRC aislada (39 pacientes). El estudio fue interrumpido de forma temprana tras revisión interna de los datos.

En cuanto a los resultados, tras un año, había una mayor mejora en el objetivo primario de consumo pico de oxígeno en el grupo de CRC más RVM comparado con el grupo de CRC (3,3 mL/kg/min vs. 0,8 mL/kg/min;  $P < 0,001$ ). Esto se acompañó también de una mayor mejora de los objetivos secundarios en el grupo de CRC más RVM respecto al grupo de CRC: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado, volumen de regurgitación mitral, y péptido natriurético tipo B plasmático se redujeron 22,2 mL/m<sup>2</sup>, 28,2 mL/latido, y 557,4 pg/mL, respectivamente vs. 4,4 mL/m<sup>2</sup> ( $P = 0,002$ ), 9,2 mL/latido ( $P = 0,001$ ), y 394,7 pg/mL ( $P = 0,003$ ), respectivamente.

La duración de la cirugía, las transfusiones sanguíneas, la duración de la intubación, y la duración de la estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de CRC más RVM. La muerte a los 30 días y a un año fueron similares en ambos grupos: 3% y 9%, respectivamente en el grupo de CRC más RVM, vs. 3% (P = 1,00) y 5% (P = 0,66), respectivamente en el grupo de CRC.

Los autores concluyen que añadir anuloplastia mitral a la CRC en pacientes con insuficiencia mitral isquémica podría mejorar la capacidad funcional, el remodelado inverso ventricular izquierdo, la severidad de la insuficiencia mitral, y los niveles de péptido natriurético tipo B, comparado con la CRC aislada. El impacto de estos beneficios en los resultados clínicos a largo plazo queda por ser definido.

## Comentario

La insuficiencia mitral funcional aparece hasta en un 40% de los pacientes tras un infarto de miocardio, siendo habitualmente en cuanto a su severidad moderada a severa pero a pesar de eso se asocia a una incidencia aumentada de insuficiencia cardiaca y muerte. Se produce por remodelado y dilatación del ventrículo izquierdo tras el infarto de miocardio, lo que condiciona cambios del aparato subvalvular por desplazamiento produciendo la insuficiencia mitral; la válvula mitral es normal en cuanto a estructura pero es incompetente como resultado del ventrículo izquierdo dilatado y disfuncionante.

La mayoría suele tener enfermedad coronaria significativa de tres vasos y se beneficiarán de una CRC. Es sabido que el pronóstico con CRC aislada sigue siendo pobre, con estudios que refieren una incidencia incrementada de insuficiencia cardiaca y muerte de hasta el 50%.

La válvula mitral afecta por isquemia puede ser reparada durante la CRC mediante el uso de anillo de anuloplastia, el cual consigue la competencia de la válvula mitral al restablecer el tamaño del anillo mitral y aumentando la coaptación de los velos mitrales. Los beneficios de la RVM sobre y más allá de la CRC aislada no están muy claros todavía.

Estudios observacionales han demostrado una reducción de la severidad de la insuficiencia mitral al añadir la RVM a la CRC, pero una mejora en la capacidad funcional o en la supervivencia no ha sido demostrada, además estos estudios son limitados ya que no hay aleatorización y en muchos casos el uso de técnicas

quirúrgicas subóptimas para la reparación de la valvular mitral isquémica, resulta en tasas de recurrencia significativas. El ensayo RIME se plantea con vistas a demostrar si añadir la RVM a la CRC en la insuficiencia mitral moderada es mejor en cuanto a mejora funcional y remodelado ventricular que la CRC aislada.

El estudio presenta las siguientes limitaciones: interrupción temprana que puede magnificar efecto de alguno de los tratamientos, no es posible realizar cegamiento de intervención pero los encargados de realizar el pico de consumo de oxígeno desconocían el tratamiento.

El efecto del anillo en ocasiones puede ser incompleto y eso se manifiesta a veces a tres años vista y el corte se realizó tras un año, con lo cual el ensayo adolece de un corto seguimiento; también el remodelado continúa tras dos años de la CRC, con lo cual pudo no verse ese efecto con el seguimiento realizado.

Además, los autores reconocen que el diseño no tiene la potencia suficiente para evaluar eventos clínicos y supervivencia (aunque el consumo pico es un reconocido factor pronóstico); esto quizás se pueda subsanar en metaanálisis que agrupen estudios similares. El reclutamiento fue lento y además, tanto los cirujanos y pacientes plantearon problemas a la aleatorización ya que no querían dejar al azar el tipo de cirugía a realizar.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, Patrick T. O'Gara, menciona claramente cuáles son los problemas de los ensayos clínicos quirúrgicos y que se reproducen punto por punto en este trabajo: expectativas sesgadas de los cardiólogos que refieren a los pacientes, la falta de equiponderación (*equipoise*) quirúrgica, infraestructura de apoyo inadecuada, los criterios matizados de inclusión/exclusión que restan valor a la aplicabilidad de los resultados a los pacientes que se encuentran en la práctica habitual, y la falta de voluntad del paciente o la imposibilidad de dar su consentimiento a un procedimiento cuyos detalles técnicos no pueden ser decididos por su cirujano.

También destaca elementos que le llaman la atención del ensayo como los inexplicables porcentajes de uso elevado del balón de contrapulsación y soporte renal por hemofiltración así como de reoperación por taponamiento o sangrado, que ponen en duda la calidad de la cirugía en dicho estudio. Concluyendo el editorialista que "es dudoso que la práctica quirúrgica vaya a cambiar en el corto plazo sobre la base de este estudio".

Es necesario encontrar la forma de superar los muchos retos que supone el reclutamiento de pacientes para que se puedan realizar ensayos quirúrgicos más

grandes que nos permitan estudiar 'endpoints duros' de forma más eficiente y a un menor costo, como muy bien afirma Patrick T. O'Gara en su editorial.

---

## Referencia

[Coronary Artery Bypass Surgery With or Without Mitral Valve Annuloplasty in Moderate Functional Ischemic Mitral Regurgitation. Final Results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation \(RIME\) Trial](#)

- K.M. John Chan; Prakash P. Punjabi; Marcus Flather; Riccardo Wage,; Karen Symmonds,; Isabelle Roussin; Shelley Rahman-Haley; Dudley J. Pennell; Philip J. Kilner; Gilles D. Dreyfus; John R. Pepper, for the RIME Investigators.
- Circulation. 2012; 126:2502-2510.

### Clinical Trials

- Unique identifier: NCT00413998.
- Investigadores del estudio RIME.

## Web Cardiología hoy

[Reparación valvular en la insuficiencia mitral isquémica asociada a revascularización quirúrgica. Estudio RIME](#)

# ¿Es segura la angioplastia sobre tronco no protegido? Resultados a largo plazo

Dr. Pablo Avanzas Fernández

7 de enero de 2013

Estudio en el que se determinan los resultados a muy largo plazo (seis años) tras la implantación de *stents* liberadores de fármacos en la estenosis de arteria coronaria principal izquierda no protegida.

Los autores analizan los resultados de todos los pacientes consecutivos con estenosis del tronco coronario izquierdo, no protegido, que se trató de manera electiva con la implantación de *stents* liberadores de fármacos entre marzo de 2002 y mayo de 2005. Los datos se analizaron según la localización de la lesión en el tronco coronario izquierdo (bifurcación distal frente a ostium/cuerpo).

Se incluyeron en el estudio 149 pacientes: 113 con una lesión de la bifurcación distal y 36 con una lesión en ostium/cuerpo. La presencia de enfermedad de tres vasos fue significativamente mayor en el grupo de lesión distal que en el grupo de lesión en ostium/cuerpo (el 52,2 frente al 33,2%;  $p = 0,05$ ). A los seis años de seguimiento, la tasa acumulada de eventos cardiacos adversos mayores fue del 41,6% (el 45,1 distal frente al 30,6% en ostium/cuerpo;  $p = 0,1$ ), incluidos el 18,8% de muerte de cualquier tipo (el 22,1 distal frente al 8,3% en ostium/cuerpo;  $p = 0,08$ ), el 3,4% de infarto de miocardio (el 3,5 distal frente al 2,8% en ostium/cuerpo;  $p = 1$ ) y el 15,4% de revascularización de lesión diana (el 18,6 distal frente al 5,6% en ostium/cuerpo;  $p = 0,06$ ). La variable combinada de muerte cardiaca e infarto de miocardio se produjo en el 10,7% de los casos (el 13,3 distal frente al 2,8% en ostium/cuerpo;  $p = 0,1$ ), mientras que la tasa de trombosis definitiva/probable del *stent* fue del 1,4% (todos en el grupo distal).

Los autores concluyen que en un seguimiento clínico de seis años, la intervención coronaria percutánea con implantación de *stents* liberadores de fármacos en lesiones de tronco coronario izquierdo no protegido se asoció a unas tasas aceptables de muerte cardiaca, infarto de miocardio y trombosis de *stent*. Se confirmaron los resultados a largo plazo favorables en las lesiones de ostium/cuerpo en comparación con las lesiones de la bifurcación distal en el seguimiento clínico a largo plazo.

## Comentario

Se han publicado resultados alentadores en el seguimiento a largo plazo de registros no aleatorizados y de ensayos aleatorizados tras la intervención coronaria percutánea con implantación de *stents* liberadores de fármacos para el tratamiento de la estenosis de la coronaria principal izquierda no protegida. Sin embargo, la información sobre los resultados a muy largo plazo (>5 años) es limitada, por lo que el presente estudio es interesante.

La comparación de los 113 pacientes con lesiones de la bifurcación distal y los 36 pacientes con lesiones de ostium/cuerpo no mostró diferencias significativas en las características clínicas basales, excepto por la presencia de enfermedad de tres vasos (el 52,2 frente al 33,2%;  $p = 0,05$ ), la puntuación SYNTAX ( $29,6 \pm 9,0$  frente a  $22,3 \pm 8,7$ ;  $p < 0,001$ ), el uso de BCIA (el 25,7 frente al 2,8%;  $p < 0,001$ ), la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (el 31 frente al 11,1%;  $p = 0,01$ ) y el número de *stents* implantados para el tratamiento de la lesión de la ACPINP ( $1,5 \pm 0,6$  frente a  $1,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,0001$ ), que fueron mayores en el grupo de lesión distal.

Los principales resultados de este estudio son los siguientes: a) la seguridad a largo plazo se mantuvo, con unas tasas bajas de muerte cardíaca e IM, así como de TS definitiva/probable; b) los resultados a largo plazo fueron favorables en las lesiones del ostium y la parte media del tronco coronario izquierdo en comparación con las lesiones de la bifurcación distal; c) la tasa de RLD fue satisfactoria en una cohorte formada predominantemente por pacientes con lesiones distales del tronco coronario izquierdo asociados a una enfermedad multivazo; d) la implantación de *stents* recubiertos en el tronco fue segura y efectiva, y e) la diabetes mellitus y la FE fueron factores predictivos independientes para la muerte cardíaca y el IM en el seguimiento a muy largo plazo.

En cuanto a las limitaciones, este estudio es retrospectivo, observacional y unicéntrico, y corresponde a la experiencia en una serie de pacientes consecutivos no seleccionados que presentaban enfermedad de tronco coronario izquierdo tratada con angioplastia y *stents* recubiertos, lo cual refleja la práctica clínica real.

A pesar de los resultados prometedores, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre cuál es la mejor opción de revascularización en la enfermedad de tronco coronario izquierdo. Además, el bajo número de pacientes analizados y el bajo porcentaje (25%) de casos tratados en procedimiento guiado por IVUS pueden haber influido en los resultados.

---

## Referencia

Resultados a muy largo plazo tras la implantación de *stents* liberadores de fármacos en la estenosis de arteria coronaria principal izquierda no protegida: experiencia de un centro

- Alfonso Ielasi, Azeem Latib, Alaide Chieffo, Kensuke Takagi, Marco Mussardo, Giedrius Davidavicius, Cosmo Godino, Mauro Carlino, Matteo Montorfano, Antonio Colombo.
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:24-33.

## Web Cardiología hoy

¿Es segura la angioplastia sobre tronco no protegido? Resultados a largo plazo



# Supervivencia a largo plazo en los pacientes diabéticos sometidos a CABG

Dr. Armando V. Mena Durán

9 de enero de 2013

Estudio descriptivo de cohortes en pacientes diabéticos intervenidos de *bypass* aortocoronario (CABG) entre 1972 a 1994, donde se emplearon injertos bilaterales de mamaria interna frente a simples, con seguimiento a muy largo plazo (hasta 30 años).

La prevalencia de diabetes mellitus está aumentando a un ritmo sin precedentes, afectando ya a casi el 8% de la población. Estudios publicados previamente han demostrado el beneficio potencial del abordaje quirúrgico frente al intervencionismo percutáneo en este grupo de pacientes. Igualmente, otros estudios han demostrado la superioridad del injerto bilateral de mamaria interna (BIMA) frente al empleo de solo una de las arterias mamarias internas (SIMA). Sin embargo, el riesgo de infección de la esternotomía ha limitado su uso en pacientes diabéticos. Así pues, este estudio compara, en una gran población de pacientes diabéticos, los resultados a largo plazo del empleo de injertos BIMA frente a SIMA.

Un total de 1.107 pacientes diabéticos fueron operados mediante *bypass* aorto-coronario tipo SIMA (n=646) o BIMA (n=461) entre febrero de 1972 y mayo de 1994. Se desarrolló un *propensity score* para emparejar de forma óptima las cohortes SIMA (n=414) frente a BIMA (n=414). Se empleó un estudio de corte trasversal (seis semanas a 30,1 años; mediana, 8,9 años) para determinar la supervivencia a largo plazo. No se encontraron diferencias significativas en términos de mortalidad quirúrgica, infección de la herida esternal, o en el conjunto de complicaciones comparando los grupos emparejados SIMA y BIMA (mortalidad perioperatoria, 10 de 414 [2,4%] frente a 13 de 414 [3,1%]; p = 0,279; infecciones de la esternotomía, 7 de 414 [1,7%] frente a 13 de 414 [3,1%]; p = 0,179); complicaciones en total, 71 de 414 [17,1%] frente a 71 de 414 [17,1%]; p = 1,000).

La supervivencia tardía se incrementó sustancialmente con el empleo de injertos BIMA (mediana de supervivencia: SIMA, 9,8 años frente a BIMA, 13,1 años; p = 0,001). La supervivencia tardía se asoció con el uso de injertos BIMA mediante el método de regresión de Cox (p = 0,003).

Los autores concluyen que mediante el empleo de un *propensity score* de emparejamiento, la utilización de injertos BIMA frente a SIMA proporciona a los pacientes diabéticos una supervivencia más prolongada sin incremento de la morbilidad o mortalidad perioperatoria.

## Comentario

En el último trimestre de 2012 se han publicado trabajos muy destacados que no vienen sino a reforzar de manera notable la evidencia clínica de que la cardiopatía isquémica de los pacientes diabéticos se beneficia de la revascularización quirúrgica, frente a otros abordajes más conservadores como la revascularización percutánea.

Los resultados de los ensayos clínicos SYNTAX y FREEDOM, con una mediana de seguimiento de cinco años, confirman que la enfermedad coronaria compleja, multivaso, "debe ser tratada con *bypass* aorto-coronario (CABG) de forma rutinaria y generalizada", tal y como afirma Puskas en el editorial de *Circulation* que acompaña, en el mismo número, al artículo objeto de este comentario.

En la literatura se ha publicado de forma muy consistente las ventajas que el CABG BIMA ofrece frente al SIMA en este grupo de pacientes, particularmente en términos de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, <4% de los pacientes operados con CABG reciben un BIMA, de acuerdo con la *Society of Thoracic Surgeons National Database*. La asociación de CABG tipo BIMA y el riesgo de infección de la esternotomía media en el paciente diabético ha sido clásicamente considerado un elemento disuasorio por los cirujanos cardíacos para ofrecer de forma rutinaria y generalizada esta técnica.

Sin embargo, Dorman y cols. no han encontrado una incidencia mayor, estadísticamente significativa, de infecciones en la herida esternal en los pacientes BIMA frente a los SIMA, tanto en la serie global como en tras emparejamiento mediante *propensity score*. Hay que señalar que todos los pacientes intervenidos en esta serie lo fueron con mamaria interna esqueletizada (en la disección esqueletizada la arteria se separa de la fascia, el músculo y las venas) que ha demostrado preservar mejor el aporte sanguíneo esternal y reducir el riesgo de infección esternal.

Pero sin duda el resultado más sobresaliente de este estudio es la ventaja en supervivencia a largo plazo para los pacientes diabéticos que confiere el empleo de CABG BIMA frente al CABG SIMA (mediana de supervivencia: SIMA, 9,8 años frente a BIMA, 13,1 años;  $p = 0,001$ )(tras emparejamiento mediante *propensity score*).

La plausibilidad biológica de estos resultados vendría refrendada por la bien documentada permeabilidad de la mamaria interna frente a los injertos de safena y la producción de óxido nítrico endotelial por la IMA. Es también muy destacable que no se encontraron diferencias en la mayoría de las variables de morbimortalidad analizadas, de nuevo en la serie global como en la emparejada mediante *propensity score*.

Y es precisamente el empleo de emparejamiento mediante *propensity score* uno de los aspectos metodológicamente más destacables de este estudio al ser este el 'patrón oro' para evitar factores de confusión en análisis retrospectivos. Como en otros trabajos previamente publicados, la cohorte de pacientes operados mediante CABG SIMA estaba constituida por pacientes más añosos, con más comorbilidad y gravedad. El control de estos factores mediante *propensity score* imprime solidez a los resultados de Dorman y cols. ya que, por ejemplo, no se verían influenciados por la edad del paciente en el momento de la cirugía.

Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar su naturaleza retrospectiva, la no inclusión de la variable diabetes tipo 1 frente a tipo 2 en los análisis, la falta de un control glucémico estricto en el perioperatorio y el 'desconocimiento' del control de las glucemias a largo plazo, el análisis de tipo transversal para la supervivencia a largo plazo y que el estudio se extiende durante más de dos décadas, obviando la variable año en la que se practicó la cirugía como variable en el análisis y, por tanto, notables cambios técnicos como la introducción de la cardioplegia anterógrada y retrógrada combinada.

En conclusión, un nuevo estudio demuestra las ventajas que en términos de supervivencia y morbilidad supone el empleo de las dos arterias mamarias internas en los pacientes con enfermedad coronaria compleja multivaso que sean intervenidos de CABG. El temor a las infecciones de la esternotomía media en estos pacientes es probablemente desproporcionado. Cardiólogos y pacientes tienen un nuevo argumento de la Medicina basada en la evidencia para demandar el empleo más generalizado de BIMA en estos pacientes.

---

## Referencia

Bilateral Internal Mammary Artery Grafting Enhances Survival in Diabetic Patients: A 30-Year Follow-up of Propensity Score-Matched Cohorts

- Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G.
- Circulation. 2012; 126:2935-2942.

## Web Cardiología hoy

Supervivencia a largo plazo en los pacientes diabéticos sometidos a CABG

# AMG 145, un anticuerpo monoclonal efectivo en la reducción del LDL en la hipercolesterolemia familiar

Dr. Rafael Vidal Pérez

11 de enero de 2013

Un estudio de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con un grupo control de toma de placebo, donde se ha evaluado un rango de dosis de AMG 145 (anticuerpo monoclonal actúa contra la Proproteína-Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9), así como su eficacia y seguridad en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

A pesar del tratamiento con estatinas muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no alcanzan los objetivos de deseados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). AMG 145 es un anticuerpo monoclonal completamente humano que actúa contra la Proproteína-Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) serin proteasa, que ha demostrado reducciones del C-LDL en ensayos clínicos de fase 1.

En este entorno se plantea este artículo que comentamos, el estudio RUTHERFORD (*Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder*), en fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con un grupo control de toma de placebo, donde se ha evaluado un rango de dosis de AMG 145, así como su eficacia y seguridad en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

La metodología del estudio fue la siguiente: los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica diagnosticada, según los criterios de Simon, con C-LDL mayor de 2,6 mmol/L (100 mg/dL) a pesar de tratamiento con estatinas con o sin ezetimiba que fueron aleatorizados 1:1:1 a AMG 145 350 mg, AMG 145 420 mg, o placebo administrado subcutáneamente cada 4 semanas. El objetivo primario fue el cambio porcentual de C-LDL desde el momento basal a la semana 12.

De los 168 pacientes aleatorizados, 167 recibieron el producto bajo investigación y fueron incluidos en el grupo completo para su análisis (edad media [DE] 50 [13] años; 47% mujeres; 89% raza blanca, C-LDL basal medio [DE] 4,0 [1,1] mmol/L (156 [42] mg/dL)). A la semana doce, la reducción de C-LDL medido de una preparación

ultracentrifugada (media de mínimos cuadrados [error estándar (EE)]) fue de 43 (3) % y 55 (3) % con AMG 145 305 mg y 420 mg, respectivamente, comparado con el 1 (3) % de incremento con placebo (P <0,001 para ambos grupos de dosis). Eventos adversos graves (no considerados en relación con el tratamiento) ocurrieron en dos pacientes bajo tratamiento con AMG 145.

Los autores concluyeron que el anticuerpo AMG 145 administrado cada cuatro semanas conllevó unas rápidas y sustanciales reducciones del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a pesar de uso intensivo de estatinas, con o sin ezetimiba, con mínimos efectos adversos y buena tolerabilidad.

## Comentario

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) es uno de los trastornos genéticos más comunes en humanos afectando en el mundo a unos doce millones de personas, asociándose de forma significativa a una manifestación temprana de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se acepta una prevalencia de un caso cada 500 individuos en la mayoría de las poblaciones, con una frecuencia incrementada donde un efecto de gen fundador está presente, situación que ocurre entre los canadienses de origen francés o los Afrikane de Sudáfrica.

La HFHe se caracteriza por un C-LDL elevado, normalmente >5,2 mmol/L (200 mg/dL) y si no se trata, aparece de forma precoz la enfermedad cardiovascular antes de los 50 años en varones y los 60 años en mujeres. Existen unos criterios para el diagnóstico de este trastorno genético y que se utilizaron en este trabajo para la inclusión y que se conocen como criterios de Simon Broome, se recomiendan estas referencias al respecto para su conocimiento:

- <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/12048/41707/41707.pdf>
- [http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK\\_AS04\\_Diagnostic.pdf](http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_AS04_Diagnostic.pdf)
- [http://www.sergas.es/cas/Servicios/docs/AvaliacionTecnologias/LIPOCHIP%20CT2006\\_021.pdf](http://www.sergas.es/cas/Servicios/docs/AvaliacionTecnologias/LIPOCHIP%20CT2006_021.pdf)

En un 98% de los pacientes con HFHe, esta aparece como consecuencia de un defecto atribuible a mutaciones de pérdida de función en alelos para el receptor de LDL, de las

cuales han sido 1.600 mutaciones distintas; causas menos comunes incluyen defectos en la apolipoproteína B (ApoB), la proteína que se une al receptor LDL, y la reconocida más recientemente, mutaciones de ganancia de función en la Proproteína-Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) serin proteasa.

Es sabido que las estatinas, ezetimiba, los nuevos secuestrantes de ácidos biliares y las formulaciones de liberación retardada de niacina han resultado en una significativa mejora en el tratamiento de la HFHe en las últimas dos décadas, con reducciones aparentes en la morbilidad y mortalidad cardiovascular; sin embargo, a pesar de la capacidad de esos fármacos en combinación para reducir los niveles de C-LDL en un 50-65% muchos de los pacientes con HFHe son todavía incapaces de alcanzar los objetivos de C-LDL.

El papel de PCSK9, una proteasa secretada que se ha relacionado con la regulación de la actividad del receptor LDL hepático está bien establecido a través de la genética humana y los modelos animales. Se ha visto que el bloqueo de la unión de PCSK9 al receptor LDL mediante anticuerpos monoclonales es efectivo en disminuir el C-LDL en humanos. Y el anticuerpo monoclonal de este estudio AMG145 ya había demostrado que al actuar sobre PCSK9 conseguía reducciones de un 81% frente a placebo en estudios de fases y el efecto se mantenía durante 28 días tanto en pacientes sin HFHe como un pequeño grupo de pacientes con HFHe bajo tratamiento con estatinas.

En este entorno se plantea este ensayo en fase 2 con un anticuerpo monoclonal a distintas dosis, obviamente las limitaciones vienen de una corta duración. Lo que hará necesario estudios de mayor duración para confirmar la reducción sostenida del C-LDL, así como la seguridad y tolerabilidad de AMG 145, y que de hecho están en marcha:

- *Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study* - DESCARTES; que evalúa efectos a las 52 semanas.
- *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* -FOURIER que evalúa efectos sobre muerte cardiovascular, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, ictus o revascularización coronaria con un seguimiento de unos cinco años.

Si se demuestra un perfil de eficacia y seguridad a largo plazo es probable que AMG 145 pueda beneficiar potencialmente a los pacientes con HFHe incapaces de alcanzar el nivel de C-LDL óptimo a pesar de la toma de estatinas y otros hipolipemiantes.

Seguiremos atentos a nuevos avances en este campo que parece que por fin podrá ir más allá de las estatinas.

---

## Referencia

[Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder \(RUTHERFORD\) Randomized Trial](#)

- Frederick Raal, Rob Scott, Ransi Somaratne, Ian Bridges, Gang Li, Scott M. Wasserman, Evan A. Stein.
- doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055.

[Clinical Trial Registration URL](#)

- Unique identifier: NCT01375751.
- Investigadores del estudio RUTHERFORD.

## Web Cardiología hoy

[AMG 145, un anticuerpo monoclonal efectivo en la reducción del LDL en la hipercolesterolemia familiar](#)



# Reducción de terapias inapropiadas y mortalidad a través de la modificación de la programación del DAI

Dr. Manuel Barreiro Pérez

14 de enero de 2013

Estudio aleatorizado multicéntrico que compara dos nuevas configuraciones de programación de DAI frente a una estándar con el objetivo de reducir el número de terapias inapropiadas.

En el presente estudio se aleatorizaron 1.500 pacientes de 98 centros en cinco países, que presentaban indicación de DAI para prevención primaria de muerte súbita, a recibir una de las tres configuraciones de programación preestablecidas. Los dispositivos implantados fueron DAI bicamerales o dispositivos de resincronización (CRT) con DAI. Se incluyeron pacientes en ritmo sinusal, tanto con cardiopatía isquémica como no isquémica, excluyéndose pacientes con historia de evento isquémico en los últimos tres meses.

El objetivo primario del estudio fue determinar qué programación retrasa la aparición de la primera terapia inapropiada. El objetivo secundario fue la reducción de mortalidad por cualquier causa y primer episodio de síncope.

Se comparó una programación 'convencional' con dos zonas de detección y retrasos estándar para el inicio de terapias, frente a unas nuevas programaciones denominadas de 'alta frecuencia' y de 'terapia retardada' (ver detalle de programaciones). En la programación de 'alta frecuencia' se trataban únicamente taquicardias a más de 200 latidos por minuto (lpm). En la de 'terapia retardada' se programaban unos tiempos de retardo al inicio de las terapias muy superiores a lo habitual (para una mayor descripción de las programaciones consultar el pie de texto).

En un tiempo medio de seguimiento de 1,4 años, las programaciones 'alta frecuencia' y 'terapia retardada' comparadas con la programación 'convencional' mostraron una reducción de primera terapia inapropiada y reducción de la mortalidad de cualquier causa.

Reducción de primera terapia inapropiada	Hazard ratio	Intervalo confianza 95%
'Alta frecuencia' vs. 'Convencional'	0,21	0,13 - 0,34
'Terapia retardada' vs. 'Convencional'	0,24	0,15 - 0,40

Reducción de mortalidad de cualquier causa	Hazard ratio	Intervalo confianza 95%
'Alta frecuencia' vs. 'Convencional'	0,45	0,24 - 0,85
'Terapia retardada' vs. 'Convencional'	0,56	0,30 - 1,02

La reducción de terapias inapropiadas se debió en mayor medida a reducción en el número de ATP. Las causas más frecuentes de primera ATP o descarga inapropiada fueron taquicardia supraventricular (73% y 55%, respectivamente) y fibrilación auricular (19% y 36%, respectivamente). La energía total entregada en descargas inapropiadas se redujo un 77% con la programación 'alta frecuencia' y un 54% con 'terapia retardada' frente a 'convencional'.

Los autores concluyen que programar terapias para taquiarritmias por encima de 200 lpm o con un retardo prolongado respecto a la programación convencional, está asociada a una reducción de las terapias inapropiadas y de la mortalidad de cualquier causa en un seguimiento a largo plazo.

**Detalle de programaciones:** La configuración de programación 'convencional' consistió en dos zonas de detección: una de 170 a 179 latidos por minuto (lpm) con 2,5 segundos de retraso y discriminadores auriculares activados, y una segunda zona mayor de 200 lpm con un segundo de retraso previo a la aplicación de estimulación anti-taquicardia (ATP) o descarga.

En el grupo de pacientes con programación de 'alta frecuencia', se definió una zona monitor entre 170 y 199 lpm y una zona de terapia >200 lpm después de un retraso de 2,5 segundos. El grupo con programación de 'terapia retardada', recibió tres zonas de detección: una de 170 a 199 lpm con algoritmo de detección de ritmo activado y 60 segundos de retraso en el inicio de las terapias; una segunda de zona de detección >200 lpm con detección de ritmo activada y un retraso de 12 segundos; y una tercera zona a >250 lpm con un retraso de 2,5 segundos.

## Comentario

Anteriormente, estudios no aleatorizados habían demostrado una reducción en el número de terapias inapropiadas al aumentar los intervalos de frecuencia, alargar las ventanas de detección y activar parámetros de discriminación para taquicardias supraventriculares.

El presente estudio es el mayor realizado hasta la fecha de forma aleatorizada y multicéntrica con este objetivo, y además de corroborar los hallazgos previos, muestra una reducción en la mortalidad al disminuir las terapias inapropiadas. Está diseñado de forma paralela, comparando dos estrategias diferentes frente a una convencional.

Estas dos 'nuevas' estrategias se muestran claramente superiores a la programación previamente establecida. La programación 'alta frecuencia' se asoció con una reducción del 79% de primera terapia inapropiada, con aproximadamente 7 veces menos ATP y dos veces menos choques, siendo la estrategia con menor energía entregada de forma inapropiada; mostró una reducción de mortalidad del 55%; y resultó más sencilla de programar. La estrategia 'terapia retardada' mostró unos resultados similares, pero de forma menos significativa.

La reducción de mortalidad podría venir explicada por:

1. Una menor energía total entregada en descargas inapropiadas, y un consiguiente menor daño miocárdico.
2. Un menor número de ATP siguiendo a taquicardias (supraventriculares o ventriculares lentas o no sostenidas) que eran transformados por la propia ATP a taquicardias ventriculares rápidas, que posteriormente requerirían una descarga.
3. Por una menor aparición de fibrilación auricular paroxística inducida por ATP.

No obstante, no hay que olvidar que el presente estudio no está diseñado para analizar reducciones de mortalidad y que el número de fallecidos fue demasiado pequeño como para sacar conclusiones sólidas, y por tanto, abre el camino a nuevos estudios con este enfoque.

De igual forma hay que resaltar que el presente estudio fue realizado en exclusiva con dispositivos que contaban con un electrograma auricular. Esto tiene gran importancia

para la discriminación entre taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, basándose en criterios de disociación aurículoventricular. Sería muy interesante poder obtener similares resultados con DAI monocamerales, objeto probable de futuros estudios.

Por tanto, podemos extender las conclusiones citadas únicamente a los DAI con electrograma auricular y con las programaciones mencionadas.

---

## Referencia

### Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality Through ICD Programming

- Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W; MADIT-RIT Trial Investigators.
- N Engl J Med. 2012 Dec 13; 367(24): 2275-2283.

## Web Cardiología hoy

### Reducción de terapias inapropiadas y mortalidad a través de la modificación de la programación del DAI

# Stent farmacoactivo vs. convencional en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Dr. Darío Sanmiguel Cervera

16 de enero de 2013

Ensayo clínico multicéntrico (EXAMINATION) con seguimiento a un año que compara el *stent* farmacoactivo (everolimus) de segunda generación (SRE) con el *stent* convencional (BMS), en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST).

El empleo de SRE reduce el riesgo de reestenosis y trombosis en el intervencionismo percutáneo coronario electivo. Sin embargo, el empleo de estos en el SCACEST sigue siendo controvertido. Algunos estudios demostraron un incremento del riesgo de trombosis con el empleo de *stents* recubiertos de primera generación comparado con los *stents* convencionales en el SCACEST.

Este es un ensayo clínico multicéntrico (doce centros de tres países) que incluyó pacientes con SCACEST (hasta 48 horas desde el inicio de los síntomas) en un periodo comprendido entre 2008 y 2010 y que precisaban la realización de intervencionismo coronario percutáneo urgente/emergente (angioplastia primaria la mayor parte de las veces).

Los pacientes fueron aleatorizados (ratio 1:1) para recibir SRE o BMS. El análisis fue por intención de tratar y el paciente desconocía el tipo de *stent* implantado. El seguimiento fue de 1 año. El objetivo primario, relacionado con el paciente, fue un combinado de todas las causas de muerte, infarto agudo recurrente y cualquier revascularización. El objetivo secundario, relacionado con el *stent* empleado, fue un combinado de muerte de causa cardíaca, infarto relacionado con el vaso tratado y revascularización de la lesión tratada, trombosis del *stent*, éxito del procedimiento/*stent* y hemorragias mayores y menores.

1.498 pacientes fueron aleatorizados a recibir SRE (n=751) o BMS (n=747). El objetivo primario fue similar en ambos grupos (89 [11,9%] de 751 en el grupo SRE vs. 106 [14,2%] de 747 pacientes del grupo BMS; diferencia -2,34 [IC 95% 5,75-1,07]; p = 0,19). Tampoco se encontraron diferencias en el objetivo secundario (44 [5,9%] en el grupo SRE vs. 63 [8,4%] en el grupo BMS; diferencia -2,57 [IC 95% 5,18-0,03]; p = 0,05).

Se encontró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de revascularización de la lesión y el vaso tratado en favor del grupo EES (16 [2,1%] vs. 37 [5,0%],  $p = 0,003$ , y 28 [3,7%] vs. 51 [6,8%],  $p = 0,0077$ , respectivamente).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la incidencia de todas las causas de muerte (26 [3,5%] en el grupo SRE vs. 26 [3,5%] en el grupo BMS,  $p = 1,00$ ), muerte de causa cardíaca (24 [3,2%] en el grupo SRE vs. 21 [2,8%] en el grupo BMS,  $p = 0,76$ ) e infarto de miocardio (10 [1,3%] vs. 15 [2,0%],  $p = 0,32$ ). La incidencia de trombosis del *stent* fue significativamente más baja en el grupo SRE (4 [0,5%] pacientes con trombosis del *stent* definitiva en el grupo SRE vs. 14 [1,9%] en el grupo BMS y 7 [0,9%] pacientes con trombosis del *stent* definitiva y probable en el grupo SRE vs. 19 [2,5%] en el grupo BMS, ambos  $p = 0,019$ ). Aunque el implante con éxito del *stent* en ambos grupos fue similar, la tasa de éxito del procedimiento fue significativamente mayor en el grupo SRE (731 [97,5%] vs. 705 [94,6%];  $p = 0,0050$ ). Finalmente, no se encontraron diferencias entre los dos grupo en relación al riesgo de sangrado (29 [3,9%] pacientes en el grupo SRE vs. 39 [5,2%] en el grupo BMS;  $p = 0,19$ ).

Los autores concluyen que no hubo diferencias en el objetivo primario de muerte, infarto y revascularización al año, pero sí una tendencia a menor revascularización y una menor incidencia significativa de trombosis con los SRE.

## Comentario

Se trata del primer ensayo clínico multicéntrico, liderado por un grupo nacional, que explora el empleo de *stents* farmacoactivos de segunda generación en el escenario del SCACEST. Fueron presentados por primera vez los resultados en el Congreso de la ESC 2011. No obstante, los resultados que se han encontrado no parecían ser los esperados en cuanto al objetivo primario.

En escenarios similares fueron testados los *stents* farmacocativos de primera generación. El estudio TYPHOON mostró que los *stents* farmacoactivos de sirolimus mantenían un beneficio en cuanto a revascularización, sin diferencias en otros eventos. En el estudio PASSION a cinco años, el empleo de *stents* recubierto de paclitaxel no se asoció a una reducción significativa de eventos cardíacos y, aunque la trombosis fue comparable con los *stents* metálicos, casi todas las trombosis tardías ocurrieron en el grupo de *stent* farmacoactivo.

Por el contrario, en el más amplio estudio HORIZONS, a los tres años los *stents* farmacoactivos de taxol sí que redujeron en un 40% la revascularización, sin incremento en trombosis, infarto o muerte. Una de las explicaciones a la mayor incidencia de trombosis tardía con el *stent* farmacoactivo podría relacionarse con una mayor prevalencia de aposición incompleta tardía y falta de cobertura intimal al año con estos *stents*, como se observada en un subestudio del HORIZONS.

Sin embargo, y en consonancia con un reciente metaanálisis, se observa un menor riesgo de trombosis del *stent* y revascularización con el empleo de SRE. Y ello parece extensible a otros *stents* de segunda generación como el de Biolimus (COMFORTABLE-AMI trial).

Una cuestión interesante sería en qué dirección habrían influido los resultados obtenidos si se hubiesen empleado los nuevos antiagregantes incluidos en las actuales guías.

---

## Referencia

[Everolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction \(EXAMINATION\): 1 Year Results of a Randomised Controlled Trial](#)

- Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gómez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW
- Lancet. 2012 Oct 27; 380 (9852):1482-90.

## Web Cardiología hoy

[Stent farmacoactivo vs. convencional en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST](#)

# Estatinas: factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y disminución del riesgo cardiovascular

Dr. Rafael Vidal Pérez

18 de enero de 2013

Comparación de la incidencia de nuevos casos de diabetes con la reducción de eventos cardiovasculares entre los 15.056 pacientes con enfermedad coronaria pero sin diabetes al inicio, incluidos en los ensayos clínicos IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering*) y TNT (*Treating to New Targets*).

El objetivo de este estudio fue comparar la incidencia de nuevos casos de diabetes (NCD) con la reducción de eventos cardiovasculares (CV) a diferentes niveles de riesgo para NCD. Se partía del conocimiento de que las estatinas reducen el número de eventos CV pero aumentan la incidencia de NCD. Este grupo de autores ya había descrito previamente cuatro factores que predecían independientemente la aparición de NCD: la glucosa en ayunas >100 mg/dl, los triglicéridos en ayunas >150 mg/dl, índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup> e historia de hipertensión.

La metodología planteada consistió en la comparación de la incidencia de NCD con la reducción de eventos cardiovasculares entre los 15.056 pacientes con enfermedad coronaria pero sin diabetes al inicio de la investigación, incluidos en los ensayos clínicos IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering*) (n=7.461) y TNT (*Treating to New Targets*) (n=7.595).

Los eventos CV evaluados incluyeron: muerte por enfermedad coronaria, aparición de infarto de miocardio, ictus y parada cardíaca resucitada.

Los resultados presentados fueron los siguientes: entre los 8.825 pacientes con 0 a 1 de los factores de riesgo para NCD previamente mencionados al inicio del estudio, los NCD aparecieron en 142 de los 4.407 pacientes del grupo de atorvastatina 80 mg y en 148 de 4.418 en los grupos de atorvastatina 10 mg y simvastatina 20 a 40 mg (3,22% vs. 3,35%; *hazard ratio* [HR]: 0,97; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,77-1,22). Entre los restantes 6.241 pacientes con 2 a 4 factores de riesgo para NCD, los NCD aparecieron en 448 de los 3.128 bajo atorvastatina 80 mg y en 368 de los 3.103 en los grupos de dosis más bajas (14,3% vs. 11,9%; HR: 1,24; 95% CI: 1,08-1,42; p = 0,0027).



El número de eventos cardiovasculares se redujo significativamente con atorvastatina 80 mg en ambos grupos de riesgo para NCD.

Ante estos resultados los autores concluyeron que comparado con la dosis baja de estatina, atorvastatina 80 mg/día no aumentaba la incidencia de NCD en pacientes con 0 a 1 factor de riesgo para NCD, pero sí lo hacía en un 24% entre los pacientes con 2 a 4 factores de riesgo para NCD. El número de eventos CV se redujo significativamente con atorvastatina 80 mg en ambos grupos de riesgo para NCD.

## Comentario

El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de episodios coronarios y cerebrovasculares en un espectro amplio de pacientes, y el tratamiento más intensivo proporciona una reducción sustancial adicional de esos eventos. Sin embargo, metaanálisis han demostrado que el tratamiento con estatinas se asocia con un incremento del riesgo de un 9% para NCD si se compara con placebo y que el tratamiento intensivo se asocia con un incremento adicional del 12%.

Los factores de riesgo para NCD durante el tratamiento con estatinas son una glucosa sanguínea en ayunas >100 mg/dl y datos de síndrome metabólico; esos factores se han comprobado como similares en tres ensayos con atorvastatina y son similares a los predictores relacionados con la incidencia de diabetes no relacionada con las estatinas (que se vieron, por ejemplo, en *Framingham Offspring Study*, referencia J Am Coll Cardiol 2011; 57:1535-45).

En estos ensayos clínicos (TNT, IDEAL) la glucosa sanguínea en ayunas se medía en la visita de cada seis meses. Se ha definido NCD prospectivamente cuando al menos dos medidas de glucosa en ayunas eran mayores de 7,0 mmol/l (126 mg/dl) y al menos una de las medidas posteriores con un ascenso >2 mmol/l (36 mg/dl) respecto al valor inicial de glucosa en la inclusión.

Como limitaciones de este interesante estudio debemos mencionar que la aparición de diabetes no era un objetivo predefinido ni en TNT ni en IDEAL, y que la definición de NCD adoptada de Freeman (Circulation 2001;103:357-62) puede estar infraestimando la incidencia de NCD ya que nos requiere dos elevaciones de la glucosa sanguínea en ayunas después de la basal.

Otro elemento que no se medía en ninguno de los dos ensayos fue la hemoglobina glicosilada. Por otra parte, la aplicabilidad en poblaciones diferentes a la blanca no existe, por diseño de los estudios.

Quisiera destacar unas frases de la discusión para terminar el análisis de este estudio, el mecanismo por el cual las estatinas incrementan el riesgo de NCD ha sido sujeto de especulación y actualmente continúa siendo desconocido. Tenemos datos de que la atorvastatina inhibe la maduración de las células adiposas en cultivos celulares y que incrementa la resistencia a la insulina en ratones diabéticos tipo 2; también atorvastatina y rosuvastatina parecen incrementar la resistencia a la insulina durante la cirugía coronaria en pacientes con diabetes. Los hallazgos de este estudio apuntan a la posibilidad de que este mecanismo pueda ser únicamente operativo en pacientes con múltiples factores de riesgo para diabetes o que pueda ser amplificado bajo tales condiciones.

Uno de los datos fundamentales que no debemos olvidar, no obstante, es que el riesgo cardiovascular se redujo de forma más importante en los pacientes con alta dosis de estatina (21-29%), teniendo en cuenta que esto puede conllevar en algunos casos la aparición de diabetes especialmente en aquellos con más factores de riesgo para el desarrollo de este fenómeno.

---

## Referencia

[Cardiovascular Event Reduction Versus New-Onset Diabetes During Atorvastatin Therapy: Effect of Baseline Risk Factors for Diabetes](#)

- David D. Waters, Jennifer E. Ho, S. Matthijs Boekholdt, David A. DeMicco, John J.P. Kastelein, Michael Messig, Andrei Breazna, Terje R. Pedersen.
- Cita: J Am Coll Cardiol 2013; 61:148-152.

## Web Cardiología hoy

[Estatinas: factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y disminución del riesgo cardiovascular](#)

# Actualización de la FDA de la alerta de seguridad sobre los riesgos cardiovasculares asociados a la vareniclina

Dra. Regina Dalmau González-Gallarza

21 de enero de 2013



Contenido elaborado por la  
Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca

El tabaquismo es uno de los principales problemas de salud pública. Dejar de fumar tiene claros beneficios a corto, medio y largo plazo sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y de otras causas. No obstante, la nicotina es una sustancia altamente adictiva, y constituye el principal motivo de recaída en los pacientes que intentan dejar de fumar.

Por ello, la Guía Americana de Tratamiento del Tabaquismo<sup>1</sup> recomienda además del asesoramiento, el uso de fármacos para dejar de fumar en todos los pacientes que quieran intentar el cese, salvo contraindicación.

Vareniclina es un fármaco utilizado en la deshabituación tabáquica, que actúa como un agonista parcial del receptor  $\alpha 4\beta 2$  nicotínico, implicado en los procesos de adicción y dependencia a la nicotina. Por su efecto agonista mantiene unos niveles suficientes de dopamina como para evitar los síntomas de abstinencia, y por su efecto antagonista, evita la sensación de recompensa que produce fumar.

En una revisión sistemática reciente de 10 ensayos clínicos<sup>2</sup>, vareniclina a dosis de 1 mg 2 veces al día aumentó la tasa de abstinencia los seis meses frente a placebo (OR 2,3, IC 95% 2,01-2,66). A dosis de 1 mg. la vareniclina también fue eficaz (OR 2,09, IC 95% 1,56-2,78).

Vareniclina es más eficaz que bupropion, y su eficacia es similar a la de los sustitutos de la nicotina. Además de eficaz, vareniclina es un fármaco que puede considerarse seguro, y generalmente bien tolerado, siendo las náuseas su efecto secundario más frecuente. Su única contraindicación es la hipersensibilidad al principio activo.

No obstante, en el periodo post-comercialización se han añadido ciertas alertas sobre la seguridad neuropsiquiátrica y cardiovascular de vareniclina. Tras ser notificados casos aislados de depresión, agitación, ideación suicida, suicidio y alteraciones del comportamiento en pacientes tratados con vareniclina, la FDA solicitó en 2008 a los fabricantes incluir una advertencia de seguridad en ficha técnica, instando al facultativo a informar al paciente y a sus familiares sobre la importancia de suspender el tratamiento en caso de observarse alteraciones del comportamiento, y a monitorizar la evolución de dichas alteraciones si se dieran.

Los análisis secundarios de los ensayos clínicos y los estudios de farmacovigilancia no han demostrado una asociación sólida entre el uso de vareniclina y dichos efectos, que además pueden presentarse en el contexto del síndrome de abstinencia a la nicotina, por lo que existe una dificultad añadida a la hora de establecer su posible relación con el uso de vareniclina.

Otro aspecto que ha ensombrecido el uso de vareniclina es el relativo a su seguridad cardiovascular. La polémica se avivó a raíz de la publicación de un controvertido metaanálisis por un grupo canadiense, de metodología muy discutida, que concluía que el uso de vareniclina aumentaba en un 72% el riesgo relativo de eventos cardiovasculares graves<sup>3</sup>.

Analizado en términos absolutos, la diferencia de riesgo era de 0,24% entre vareniclina y placebo. A raíz de esta controversia, la FDA solicitó al fabricante de vareniclina (Champix<sup>®</sup>) la realización de un metaanálisis para determinar su seguridad cardiovascular. Se analizaron 15 ensayos randomizados de vareniclina frente a placebo (7.002 pacientes). Los eventos fueron adjudicados de forma ciega por un comité independiente, y se consideraron aquellos que aparecieron desde el inicio del tratamiento hasta 30 días después de su suspensión.

En este metaanálisis se detectó mayor incidencia del objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal en el grupo tratado con vareniclina. No obstante, la incidencia de dichos eventos fue escasa en ambos grupos (0,31% en el grupo de vareniclina frente a 0,21% en el grupo placebo), y las diferencias no fueron significativas (*hazard ratio* 1,95, IC 95% 0,70-4,82). Cabe reseñar que la mortalidad cardiovascular fue menor en el grupo tratado con vareniclina (0,14% frente a 0,25%) y también fue menor la mortalidad de cualquier causa (0,14% frente a 0,25%), aunque esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística.

Los hallazgos están en la línea del estudio de N. Rigotti, único ensayo de vareniclina frente a placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, en el que vareniclina fue eficaz triplicando la tasa de abstinencia frente a placebo a los 12 meses, y en el que a pesar de reportarse escasos eventos cardiovasculares, estos fueron más frecuentes en el grupo tratado con vareniclina sin diferencias significativas (7,1% versus 5,7%; diferencia 1,4%; 95% IC, -2,3-5,0). No obstante, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total fueron inferiores en el grupo de vareniclina, aunque sin alcanzar tampoco la significación estadística<sup>4</sup>.

A raíz de esta información el 12 de diciembre de 2012 la FDA emitió un comunicado<sup>5</sup> actualizando la advertencia sobre la seguridad cardiovascular de vareniclina en el que insta a los profesionales a ponderar el pequeño aumento de riesgo cardiovascular asociado al uso de vareniclina, frente a la evidencia de los beneficios del cese tabáquico tanto a corto como a largo plazo. En este sentido, cabe reseñar que el cese tabáquico redujo un 36% la mortalidad total en pacientes con enfermedad coronaria en una revisión sistemática de estudios con un seguimiento de al menos 2 años<sup>6</sup>.

En nombre de la Sección de Riesgo Cardiovascular y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología y del Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo, nos gustaría transmitir que estas alertas de seguridad no deberían desalentar el uso de vareniclina a la hora de abordar el cese tabáquico, factor de riesgo ya de por sí bastante desatendido.

El cese tabáquico es una prioridad en cualquier programa de prevención cardiovascular, y deben usarse los fármacos como herramienta útil a la hora de aumentar las tasas de abstinencia. En cambio, es necesario enfatizar la importancia del seguimiento y la monitorización de la tolerancia a los fármacos como aspectos claves a la hora de mejorar la adherencia a la medicación y de aumentar la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

**Nota:** Este texto ha sido revisado y aprobado por la Comisión Nacional de Prevención del Tabaquismo (CNPT).

---

## Bibliografía

1. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, 2008.
2. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub5.
3. Sonal Singh, Yoon K. Loke, John G. Spangler, Curt D. Furberg, Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis, CMAJ 2011. DOI:10.1503 /cmaj.110218
4. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Circulation 2010; 121:221-9.
5. FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Chantix (varenicline) and Risk of Cardiovascular Adverse Events
6. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary artery disease. JAMA. 2003;290(1)86-97.

## Web Cardiología hoy

Actualización de la FDA de la alerta de seguridad sobre los riesgos cardiovasculares asociados a la vareniclina

# Una campaña de información y diagnóstico de la fibrilación auricular: la 'Semana del Pulso'

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

23 de enero de 2013

Se trata de un curioso estudio basado en valorar el pulso en la población general como prueba de *screening* de fibrilación auricular, tras una campaña de concienciación vía correo ordinario a más de 8.000 personas.

La fibrilación auricular está presente en un 5-15% de la población anciana y causa una quinta o una cuarta parte de los accidentes cerebrovasculares. No es infrecuente que estos pacientes estén asintomáticos. Los autores realizaron una campaña pública con el objetivo de evaluar la efectividad de un programa de información y diagnóstico de la fibrilación auricular en personas de 65 años o más, desde el ámbito de la atención primaria.

En dicha campaña se envió una carta con un díptico informativo y una invitación para acudir a consulta a todos los individuos de 65 años o mayores sin diagnóstico previo de fibrilación o *flutter* auricular de tres áreas concretas de la provincia de Pontevedra. Las consultas se efectuaron dentro de un programa especial denominado 'Semana del Pulso', durante cinco días laborables, en el que un grupo de enfermeras entrenadas realizaba una breve historia clínica, palpación del pulso durante 15 segundos y estimación de la presión arterial. Si el pulso era arritmico, se realizaba un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se enviaron 8.869 cartas. Durante la semana especificada acudieron 1.532 sujetos (877 mujeres) con una media de edad de  $72,5 \pm 6,5$  años, 833 (54%) con historia de hipertensión arterial, 232 (15%) diabéticos, 61 (4%) con ictus previo y 88 (6%) con infarto de miocardio antiguo. Se realizaron 187 electrocardiogramas por pulso arritmico. Se detectó fibrilación auricular previamente no conocida en 17 pacientes (1%). Los autores concluyen que una campaña dirigida a la población anciana, basada en la palpación del pulso durante cinco días de consultas, tiene escasa capacidad para detectar nuevos casos de fibrilación auricular en nuestro medio.

## Comentario

Este curioso trabajo, escrito por cardiólogos en colaboración con médicos de AP, y llevado a cabo por estos y la colaboración de enfermería, pone de manifiesto cómo una sencilla idea -con la ayuda de distintos estamentos sanitarios- puede llevarse a cabo con resultados relevantes para la política sanitaria.

Los autores, tras convocar por carta a más de 8.000 ciudadanos, observan que tan solo responden algo más de 1.500 sujetos, y de ahí tras una estrategia bien sencilla de tomar el pulso por personal entrenado, solo detectan 17 casos de fibrilación auricular, por lo que concluyen que no sería una estrategia a desarrollar con ese objetivo de detección de nuevos casos de FA.

Sin embargo, la propia interrelación entre primaria-especializada y enfermería, así como el efecto educativo sobre la población, hace que la actividad sea productiva. Las nuevas guías de práctica clínica en FA, publicadas en el 2012 por la Sociedad Europea de Cardiología, recomiendan la toma de pulso sistemática en la consulta en aquellos pacientes que acuden por cualquier otro motivo y tienen más de 65 años (*screening* oportunista) con una evidencia científica IB, aunque los estudios realizados no muestran que sea una práctica muy productiva, aunque sí rentable.

Las limitaciones del estudio son las inherentes al método de *screening*, y la población sesgada que es la que responde a la invitación y que habitualmente suele estar más mentalizada y/o tiene algún familiar con algún problema cardíaco o son ellos mismos los que lo tienen.

---

## Referencia

[Una campaña de información y diagnóstico de la fibrilación auricular: la «Semana del Pulso»](#)

- Marcelo Sanmartín, Francisco Fraguera Fraga, Ángel Martín-Santos, Pilar Moix Blázquez, Alba García-Ruiz, María Vázquez-Caamaño, Manuel Vilar.
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:34-8.

## Web Cardiología hoy

[Una campaña de información y diagnóstico de la fibrilación auricular: la 'Semana del Pulso'](#)



# Hiperglucemia al ingreso y pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda

Dr. Sergio Raposeiras Roubín

25 de enero de 2013

Análisis observacional de un registro multicéntrico en el que se evalúa la asociación entre cifras elevadas de glucemia y mortalidad a corto plazo en 6.212 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre glucemia y mortalidad a corto plazo (30 días) en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA), basándose en datos que sugerían que la hiperglucemia suponía un peor pronóstico en pacientes con patología cardiovascular.

Para ello se realizó un registro multicéntrico internacional (once países, cuatro continentes) con 6.212 pacientes con ICA (edad media 72 años, 47,5 % mujeres). Un 41% tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus. La media de glucemia al ingreso fue de 135 mg/dL. A los 30 días un 10% de los pacientes fallecieron (n=618), teniendo estos mayores cifras de glucemia. Tras un ajuste multivariado, se vio que la hiperglucemia al ingreso fue un predictor independiente de mortalidad a los 30 días en pacientes con ICA (OR: 2,19; IC 95%: 1,69 - 2,83;  $p < 0,001$ ).

Por cada aumento de 18 mg/dL de la glucemia, se incrementaba el riesgo de muerte a los 30 días en un 9%. Este riesgo fue consistente en los diferentes subgrupos de pacientes, suponiendo la hiperglucemia un valor pronóstico añadido a los parámetros clínicos, incluso con independencia de la fracción de eyección y de los valores del BNP. Esto se mantuvo tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

Cabe destacar que en cuanto a áreas geográficas, el valor pronóstico de la hiperglucemia se perdió en los pacientes procedentes de Asia y África, si bien ambos eran los subgrupos con menor tamaño muestral. Así se concluye que entre pacientes con ICA procedentes de Europa y América, la glucemia al ingreso es un potente predictor de mortalidad a los 30 días, con independencia del resto de variables clínicas así como de la presencia de diabetes mellitus.

## Comentario

Diversos factores se han asociado con la mortalidad a corto plazo en la ICA. La presencia de hipotensión, disfunción ventricular, insuficiencia renal, elevación del BNP, etc. fueron algunos de los parámetros asociados con peor pronóstico en la ICA. Sin embargo, no está claro si la hiperglucemia supone un peor pronóstico en la ICA.

En pacientes con infarto agudo de miocardio ya se había demostrado previamente que niveles altos de glucemia al ingreso suponían un aumento de la mortalidad a corto y medio plazo. En la ICA los resultados eran más controvertidos. En 2006, Barsheshet A. y colaboradores habían demostrado el pronóstico adverso de la hiperglucemia a corto plazo en 1.122 pacientes no diabéticos. Dos años después, Berry C. y colaboradores encontraron que la glucemia basal, como variable continua, se asociaba con mayor mortalidad intrahospitalaria en 454 pacientes con ICA.

Frente a estos resultados, Kosiborod M. y colaboradores publicaron en 2009 los resultados de un estudio con más de 50.000 pacientes diabéticos y no diabéticos, concluyendo que la glucemia al ingreso (por categorías) no suponía un peor pronóstico a corto ni a largo plazo en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Este estudio fue cuestionado por la presencia de una elevada comorbilidad y mayor edad de los pacientes, en comparación con los estudios previamente descritos.

En el trabajo actual, de Mebazaa y colaboradores -cuatro años después- se pone de relieve nuevamente el valor pronóstico de la hiperglucemia en la ICA. Para ello se realiza un meticuloso estudio internacional, en donde se demuestra que la glucemia al ingreso posee relevante información en relación con el pronóstico de los pacientes con ICA, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, con independencia de las clásicas variables clínicas, como la fracción de eyección o el BNP.

Existen diversas explicaciones para justificar dichos hallazgos. Por un lado, la hiperglucemia se asocia a una alteración funcional de los cardiomiocitos y de la matriz extracelular, debido a alteraciones del metabolismo cálcico que pueden conducir a apoptosis, así como a una mayor actividad de las metaloproteasas. Ello contribuye en los procesos de remodelado miocárdico.

A su vez, la hiperglucemia también se ha implicado en la disfunción endotelial, a través de procesos de inflamación vascular y aterogénesis acelerada, en donde los productos finales de la glicación avanzada juegan un papel importante. Por otro

lado, estudios más recientes, también han relacionado la hiperglucemia con una mayor arritmogénesis.

Varias son las implicaciones clínicas de este estudio. Por un lado, porque la glucemia es un parámetro analítico fácil de medir, barato y universalmente extendido. Por otro, los resultados del estudio sugieren que la glucemia basal alterada, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus entre los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda son más comunes de lo que parece y merecen mayor estudio, especialmente para prestar una mayor atención en el seguimiento a corto y largo plazo.

Los médicos deben reconocer el hecho de que la hiperglucemia intrahospitalaria probablemente predice futuras consecuencias y se debería supervisar mejor el control glucémico de estos pacientes. Dado que la glucemia es un factor fácilmente modificable y que tiene implicaciones pronósticas en la ICA en términos de mortalidad a los 30 días, debe ser un objetivo terapéutico para la actuación médica, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

---

## Referencia

[Association Between Elevated Blood Glucose and Outcome in Acute Heart Failure: Results From an International Observational Cohort](#)

- Mebazaa A, Gayat E, Lassus J, Meas T, Mueller C, Maggioni A, Peacock F, Spinar J, Harjola VP, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Tavazzi L, diSomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Noura S, Sato N, Parenica J, Deye N, Boukef R, Collet C, Van den Berghe G, Alain Cohen-Solal, Januzzi JL.
- J Am Coll Cardiol. 2013;61(8):820-829.

## Web Cardiología hoy

[Hiperglucemia al ingreso y pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda](#)

# Valoración pronóstica por resonancia en post-IAM

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

28 de enero de 2013

Uso de la resonancia en la valoración pronóstica de pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

La cardiopatía isquémica es una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados. En estudios previos se ha evidenciado la asociación entre un peor pronóstico y los diámetros ventriculares, la mayor extensión de las alteraciones de la contractilidad segmentaria y el tamaño de la cicatriz. A raíz de estos, los autores de este artículo proponen integrar los parámetros medidos por resonancia junto con los factores de riesgo clásicos con el fin de mejorar la estratificación del riesgo en los pacientes con infarto de miocardio previo.

Para ello, se incluyeron a 280 pacientes que habían tenido un infarto de miocardio. Se excluyeron a aquellos pacientes con isquemia aguda o reciente (<3 meses), valvulopatía al menos moderada, fibrilación auricular permanente, miocardiopatía hipertrófica, historia de neoplasia o que hubiesen recibido quimioterapia.

El seguimiento se realizó entre los tres meses y los ocho años. Durante ese tiempo, se recogieron datos de eventos cardiacos definidos como muerte de origen cardiaco y descarga apropiada de DAI. Posteriormente se dividió a los pacientes en dos grupos: aquellos que habían tenido eventos y aquellos que no.

La edad media de los pacientes era de 64 años, con una frecuencia de factores de riesgo cardiovascular similar a otras series y sin diferencias significativas entre ambos grupos (eventos o no) salvo que, en aquellos con eventos, la historia de más de un episodio de infarto agudo de miocardio era mayor.

zCon todo ello, se llega a la conclusión de que los parámetros obtenidos por resonancia magnética contribuyen de forma importante a la estratificación del riesgo de pacientes con cardiopatía isquémica crónica, añadiéndose a los factores de riesgo convencionales.

## Comentario

En los últimos años están surgiendo innumerables avances en todas las subespecialidades de la Cardiología y una de ellos es la imagen. Todas las innovaciones que se han realizado en este campo tienen que luchar con el importante valor que tiene el ecocardiograma en la valoración de los pacientes, no solo por su disponibilidad sino también por su nulo riesgo para el enfermo y los datos tan valiosos que aporta.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la ecocardiografía está limitada por la variabilidad interobservador, la ventana dependiendo del paciente, la forma de realizar las distintas mediciones y su escasa utilidad en el diagnóstico de determinadas alteraciones (por ejemplo, fibrosis). Por ello, es muy importante el uso de otras técnicas de imagen para conseguir una valoración adecuada.

Ya ha quedado demostrado en muchos estudios el valor de la resonancia magnética a la hora de evaluar distintos parámetros ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, no solo porque supone una técnica fiable y reproducible sino porque es útil a la hora de estratificar el riesgo de los enfermos, con el fin de proporcionar un adecuado seguimiento y tratamiento.

Es cierto que el artículo presentado tiene algunas limitaciones, como el bajo número de eventos, la ausencia de evaluación de biomarcadores (que en otros estudios se ha observado que también son útiles en la valoración) y, sobre todo, que solo evalúa la muerte de origen cardíaca y las descargas apropiadas del DAI. Podría ser interesante evaluar también otros eventos cardiológicos importantes, como la tasa de reinfartos, la necesidad de nueva revascularización o los reingresos por insuficiencia cardíaca.

Independientemente de esto, la resonancia magnética está ascendiendo a una posición cada vez más relevante en el manejo de pacientes cardiológicos, en este caso aquellos con cardiopatía isquémica, siendo esencial su uso, sobre todo, en los centros en los que se disponga de ella de forma fácil. Con el empleo de estas técnicas, conseguiremos extraer nuevos usos, avanzar más y mejorar el manejo de los pacientes cardiopatas.

---

## Referencia

Scar Extent, Left Ventricular End-Diastolic Volume, and Wall Motion Abnormalities Identify High-Risk Patients With Previous Myocardial Infarction: A Multiparametric Approach for Prognostic Stratification

- G Di Bella, V Siciliano, GD Aquaro, S Molinaro, M Lombardi, S Carerj, P Landi, D Rovai, A Pingitore.
- Eur Heart J (2013) 34 (2): 104-111.

## Web Cardiología hoy

Valoración pronóstica por resonancia en post-IAM

# Influencia del sexo en los tiempos de isquemia y eventos después de un infarto agudo de miocardio

Dr. Vicente Montagud Balaguer

30 de enero de 2013

Registro multicéntrico prospectivo que analiza la influencia del sexo en los tiempos de isquemia y la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) tratados con angioplastia primaria.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en el mundo occidental, por ello tiene gran interés la investigación dirigida a mejorar el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo. Los estudios disponibles sobre la influencia del sexo en el IAMCEST han mostrado resultados divergentes. En este contexto se diseña este estudio, que tiene como objetivo determinar la influencia del sexo en los tiempos de isquemia y eventos tras un IAMCEST tratado con angioplastia primaria.

En la investigación se incluyeron de forma consecutiva, 3.483 pacientes (de los cuales 868, 24,9%, eran mujeres) con un IAMCEST tratado con angioplastia primaria en tres hospitales de Holanda entre junio de 2006 y diciembre de 2009. El análisis de las características basales mostró que el subgrupo de las mujeres tenía una edad media mayor ( $61,8 \pm 11,9$  años los varones frente a  $67,6 \pm 13,1$  las mujeres,  $p < 0,001$ ), un mayor porcentaje de diabetes en tratamiento con insulina (1,9% los varones frente a 4,9% las mujeres,  $p < 0,001$ ) e hipertensión (32,5% varones frente a 45,9% mujeres,  $p < 0,001$ ), y también un mayor porcentaje de antecedentes de neoplasias (5,5% frente a 8%,  $p = 0,011$ ).

Por el contrario, los varones tenían con más frecuencia antecedentes de infarto agudo de miocardio y de angioplastia o *bypass* aorto-coronario, así como mayor porcentaje de vasculopatía periférica y niveles pico de CPK más elevados.

Aunque el tiempo desde el inicio de los síntomas al inflado del balón fue mayor en mujeres (175, 128-279 minutos en varones frente a 192, 141-286 en mujeres,  $p = 0,002$ ), el análisis multivariado mostró que el sexo femenino no era un predictor independiente

de un mayor tiempo de isquemia, mientras que la edad (por intervalos de 10 años de incremento) y la historia de diabetes mellitus o insuficiencia renal sí que lo fueron.

Respecto al seguimiento, la mortalidad global fue mayor en las mujeres, tanto a los 7 días (6% en mujeres frente a 3% en varones,  $p < 0,001$ ) como al año (9,9% en mujeres frente a 6,6% en varones,  $p < 0,001$ ), así como la mortalidad cardiovascular a los 7 días (5,8% en mujeres frente a 2,9% en varones,  $p < 0,001$ ) y al año (8,7% en mujeres frente a 5,8% en varones,  $p < 0,001$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino predijo una mayor mortalidad global (HR 1,61, IC 95% 1,06-2,46) y cardiovascular (HR 1,58, IC 95% 1,03-2,42) a los 7 días, pero no al año. Además, entre los pacientes que desarrollaron *shock* cardiogénico, el sexo femenino fue un predictor de mortalidad al año (HR 1,94; IC 95% 1,04-3,62;  $p = 0,038$ ).

En este grupo de pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria, los tiempos de isquemia fueron mayores en mujeres, debido a su mayor edad y mayor prevalencia de diabetes e insuficiencia renal. El sexo femenino se comportó como predictor independiente de mortalidad temprana, tanto global como cardiovascular, observándose relación entre sexo femenino y mayor mortalidad en los casos en que se desarrolló *shock* cardiogénico.

## Comentario

Interesante estudio sobre la influencia del sexo en los pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria, efectuado gracias a los datos provenientes de un registro prospectivo realizado en tres hospitales holandeses.

Destaca que el sexo femenino se asocia a una mayor mortalidad a los siete días, tanto global como cardiovascular; que los tiempos de isquemia sean mayores en el sexo femenino, debido a una mayor edad y comorbilidad, y que en el subgrupo de pacientes con *shock* cardiogénico, las mujeres tengan peor pronóstico.

La explicación a esta mayor mortalidad en el sexo femenino se adentra en el terreno de la especulación. Por un lado, se ha sugerido que a las mujeres se les administra un tratamiento menos agresivo. En este estudio, aunque la tasa de tratamiento con abciximab es menor en el sexo femenino, este hecho no explicó las diferencias en la mortalidad. También se sugiere que en las mujeres las complicaciones hemorrágicas son mayores, lo que podría explicar el aumento en la mortalidad global pero no el de la mortalidad cardiovascular, que también fue mayor en el sexo femenino.



Dado que las diferencias en la mortalidad se producen durante los primeros días de evolución, los datos disponibles en la literatura que sugieren que la mortalidad prehospitalaria es mayor entre los varones podrían justificar estas diferencias entre sexos, ya que llegaría al hospital una mayor proporción de mujeres de alto riesgo, con una alta mortalidad precoz tras la angioplastia primaria. Para confirmar esta hipótesis es necesario incorporar la mortalidad prehospitalaria en futuros estudios.

El dato de que en el subgrupo de pacientes con *shock* cardiogénico la mortalidad entre las mujeres es mayor, podría explicarse teniendo en cuenta el mayor porcentaje de rupturas septales e insuficiencias mitrales severas entre las mujeres que desarrollan *shock* cardiogénico, ya que estas complicaciones se asocian a mayor mortalidad.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, con todas las limitaciones inherentes al diseño de este tipo de estudios. Además, dado que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no era un dato disponible en todos los pacientes, se utilizó el pico de CPK como indicador del tamaño del infarto, lo cual podría haberlo infraestimado. Es posible, además, que existan otras variables de confusión no analizadas.

Finalmente, dado que se incluyeron solo los pacientes tratados con angioplastia primaria, quedan fuera del análisis los que fallecieron antes de llegar al hospital.

---

## Referencia

### [Influence of Gender on Ischemic Times and Outcomes After ST-Elevation Myocardial Infarction](#)

- Matthijs A. Velders, Helèn Boden, Adrianus J. van Boven, Bas L. van der Hoeven, Anton A.C.M. Heestermans, MD, Suzanne C. Cannegieter, Victor A.W.M. Umans, J. Wouter Jukema, Sjoerd H. Hofma, and Martin J. Schalij.
- Am J Cardiol 2013; 111:312-8.

## Web Cardiología hoy

### [Influencia del sexo en los tiempos de isquemia y eventos después de un infarto agudo de miocardio](#)

# DAI para prevención primaria. ¿Hay diferencias en la práctica diaria respecto a los ensayos clínicos?

Dra. María del Pilar Cabanas Grandío

1 de febrero de 2013

Evaluación de las diferencias en la supervivencia entre los pacientes candidatos a prevención primaria según los ensayos, y que se someten a un implante de un desfibrilador automático (DAI) en la práctica clínica diaria, y pacientes similares que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con DAI en los principales ensayos clínicos de prevención primaria.

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una eficacia elevada del implante de DAI en la prevención primaria de la muerte súbita cardiaca. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes a los que se les implanta un DAI profiláctico (prevención primaria) en la práctica clínica habitual podría diferir con respecto a la observada en los grandes ensayos clínicos, puesto que en estos ensayos generalmente los pacientes incluidos tienen menos comorbilidades y además están más controlados y monitorizados.

El objetivo principal de este estudio fue determinar si los pacientes similares a los incluidos en los ensayos clínicos que reciben un DAI como terapia de prevención primaria en la práctica clínica habitual (datos obtenidos de un extenso registro nacional en Estados Unidos) presentan una tasa de supervivencia comparable a los pacientes que reciben terapia con DAI en los dos principales ensayos clínicos de prevención primaria, el MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*), que incluyó 742 pacientes a los que se les implantó un DAI y SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), con 829 pacientes.

Se incluyeron todos los pacientes reclutados en el MADIT-II ( $n=1.232$ ) y en el SCD-HeFT ( $n=1.676$ ) y se identificaron retrospectivamente los pacientes incluidos en el Registro Nacional de DAI (NCDR-ICD: *National Cardiovascular Data Registry ICD Registry*) desde enero de 2006 a diciembre de 2007 que cumplieran los criterios de inclusión en el MADIT-II y en el SCD-HeFT.

Mediante un *propensity score* se emparejaron (*matching*) los pacientes del Registro con los pacientes de los ensayos con una ratio 2:1 (2.464 pacientes emparejados con el

*propensity score* que cumplieran los criterios del MADIT-II y 3.352 pacientes emparejados con el *propensity score* para el SCD-HeFT). Además, se especificaron como subgrupo de interés, y se evaluaron como subgrupo independiente, los pacientes con edad igual o superior a 65 años. Se comparó la mortalidad por cualquier causa (objetivo principal del estudio) mediante los riesgos proporcionales de Cox, y estos datos de mortalidad se obtuvieron del Registro en diciembre de 2009.

Las características basales de los pacientes incluidos en el Registro difirieron de las de los pacientes de los dos grandes ensayos clínicos. En comparación con los pacientes del MADIT-II y los del SCD-HeFT, los pacientes del Registro eran de mayor edad y con más comorbilidades asociadas. Tras el emparejamiento con el *propensity score* solo se observaron pequeñas diferencias en las muestras emparejadas, probablemente sin importancia clínica a excepción del uso de tratamiento betabloqueante (ligeramente superior en la muestra emparejada con respecto a los pacientes incluidos en el MADIT-II y SCD-HeFT).

La mediana de seguimiento en el MADIT-II fue de 19,5 meses (rango intercuartílico, RIQ, 10,3-31,9), en el SCD-HeFT de 46,1 meses (RIQ 35,0-55,1) y en los pacientes emparejados del Registro fue de 35,8 meses (RIQ 30,4-41,2). En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, no hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes del Registro similares al MADIT-II y los pacientes del MADIT-II randomizados a implante de DAI: tasa de mortalidad a los 2 años de 13,9% en el Registro frente al 15,6% en el MADIT-II, HR ajustada 1,06; IC 95%, 0,85-1,31;  $p = 0,62$ .

Sin embargo, la supervivencia de los pacientes del Registro fue superior a la de los pacientes del MADIT-II randomizados a tratamiento médico: tasa de mortalidad a los 2 años de 13,9% en el Registro versus 22%, HR ajustada 0,73; IC 95%, 0,59-0,92;  $p = 0,007$ . Tampoco hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes del Registro similares al SCD-HeFT y los pacientes del SCD-HeFT randomizados a implante de DAI: tasa de mortalidad a los 3 años de 17,3% en el Registro frente al 17,4% en el SCD-HeFT, HR ajustada 1,16; IC 95%, 0,97-1,38;  $p = 0,11$ . Y sí hubo mayor supervivencia en los pacientes del Registro con respecto a la de los pacientes del SCD-HeFT aleatorizados a placebo: tasa de mortalidad a los 3 años 17,3% en el Registro versus 22,4% en SCD-HeFT, HR ajustada 0,82; IC 95%, 0,70-0,96;  $p = 0,01$ . Estos mismos resultados se mantuvieron en el subgrupo de pacientes del Registro con edad igual o superior a 65 años, tanto en relación al MADIT-II como al SCD-HeFT.

La conclusión de este estudio es que no hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes aleatorizados a recibir terapia con DAI en los

ensayos clínicos y un grupo de pacientes similares del Registro que reciben DAI como prevención primaria en la práctica clínica. Estos hallazgos refuerzan la indicación de DAI en la práctica clínica en aquellos pacientes similares a los incluidos en los grandes ensayos clínicos de prevención primaria.

## Comentario

El implante de DAI profiláctico está establecido en la práctica clínica habitual y hasta el momento la información disponible sobre la generalización de los resultados mostrados por los grandes ensayos clínicos de prevención primaria a la práctica clínica diaria, era limitada.

En este estudio se comparó un grupo de pacientes sometidos a implante de DAI como terapia de prevención primaria del mayor registro nacional de implante de DAI de Estados Unidos con los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento con DAI como prevención primaria en los dos principales ensayos clínicos, el MADIT-II y el SCD-HeFT y se demostró que la supervivencia fue similar en ambos grupos de pacientes, tanto en la población global del estudio como en el subgrupo de los mayores de 65 años, un subgrupo que probablemente está en aumento en la práctica clínica actual y con un potencial mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el implante.

Las características basales de los pacientes del Registro fueron diferentes a las de los pacientes del MADIT-II y SCD-HeFT, con población de mayor edad y más comorbilidades en el Registro. Este perfil diferente en los pacientes de la práctica clínica en relación a los pacientes de los estudios, se ha demostrado también en otras entidades como el síndrome coronario agudo o la insuficiencia cardíaca.

En este estudio la utilización de un *propensity score* para los análisis permitió ajustar estas diferencias y no se observaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes emparejados del Registro con los pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados a DAI. Sin embargo, se observó una mayor supervivencia en los pacientes emparejados con respecto a los pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados a tratamiento médico o placebo y, posiblemente, estas diferencias se pueden justificar por la propia condición del implante de DAI en los pacientes emparejados del Registro y por la mayor tasa de tratamiento con betabloqueantes.

Los resultados de este estudio apoyan la indicación de implante de DAI en prevención primaria en los pacientes de la práctica clínica que cumplen características similares a los que fueron aleatorizados a recibir terapia con DAI en los ensayos clínicos.

No obstante, la diferencia evidente en el perfil clínico de los pacientes del Registro con respecto a los pacientes de los ensayos, impide establecer una clara afirmación de que los resultados en ambos casos son absolutamente comparables, puesto que hay pacientes de la práctica clínica que no están representados en los ensayos clínicos. Serían necesarias comparaciones con ensayos aleatorizados a implante de DAI versus no DAI en pacientes con las características similares a las que nos encontramos en la práctica clínica.

---

## Referencia

[Survival of Patients Receiving a Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator in Clinical Practice vs Clinical Trials](#)

- Sana M. Al-Kathib, Anne Hellkamp, Gust H. Bardy, Stephen Hammill, W. Jackson Hall, Daniel B. Mark, Kevin J. Anstrom, Jephtha Curtis, Hussein Al-Khalidi, Lesley H. Curtis, Paul Heidenreich, Eric D. Peterson, Gilian Sanders, Nancy Clapp-Channing, Kerry L. Lee, Arthur J. Moss.
- JAMA. 2013; 309 (1): 55-62.

[Clinical Trial Registration](#)

- Unique identifier: NCT00000609.

## Web Cardiología hoy

[DAI para prevención primaria. ¿Hay diferencias en la práctica diaria respecto a los ensayos clínicos?](#)

# ¿Prevenir infartos con la dieta?

Dra. Ana Rodríguez-Argüeso

4 de febrero de 2013

Análisis de la calidad de la dieta y su asociación con la incidencia de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o insuficiencia cardiaca congestiva.

Se ha publicado extensa literatura aseverando la relación de causalidad entre una dieta saludable, y la baja incidencia de eventos cardiovasculares. Los beneficios de una ingesta equilibrada parecen ser más notorios en aquellos individuos con factores de riesgo cardiovascular y en tratamiento farmacológico, tras haber sufrido un infarto o ictus. Sin embargo, escasos son los estudios prospectivos diseñados y publicados a efecto de analizar en profundidad tal relación.

Con este estudio, se pretendió analizar de forma prospectiva la asociación existente entre la dieta de calidad y los eventos cardiovasculares en los más de 31.000 pacientes participantes en el gran estudio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial*) y el paralelo TRASCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*). Estos dos grandes estudios eran paralelos, multinacionales, randomizados y a doble ciego, lo cual podría añadirle potencia al estudio inicial para identificar la posible interrelación.

Los datos se recogieron de un cuestionario estandarizado cumplimentado por los sujetos a estudio, al inicio del proyecto ONTARGET, a los dos años y al final. En él se recogían todos los datos necesarios para ajustar los resultados a las posibles variables influyentes que pudieran actuar como factores de confusión. Por tanto, todos los valores obtenidos se analizaron ajustando por edad, nivel socio-cultural, etnia, estilo de vida (dieta, ejercicio físico, alcohol, tabaquismo), parámetros analíticos (niveles de colesterol, glucemia), IMC, perímetro abdominal y de cintura.

Como evento primario se consideró el combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por insuficiencia cardiaca. En cuanto a la dieta, se hicieron cinco grupos de acuerdo a los quintiles por

calidad de la ingesta, siendo el Q1 la dieta de peor calidad y el Q5 el grupo de aquellos que obtenían una puntuación más alta en cuanto a nivel de dieta saludable.

En términos generales, se observó una relación inversa gradual entre el desarrollo de evento primario y la calidad de la dieta, alcanzando la significación estadística en el caso de muerte cardiovascular, ingreso por descompensación cardiaca e ictus, si bien no en el caso de infarto de miocardio a pesar de mantener la misma tendencia.

El análisis por componentes de la dieta mostró una reducción modesta pero significativa de eventos en relación a la ingesta de verduras, fruta, proteína de soja y pescado, mientras que algo mayor era la incidencia de aquellos que consumían más carne roja y huevos.

También se analizaron en función de las regiones del planeta (países del Este, Oeste y Sudamérica), así como clasificando los países en función de su renta (media y alta). En todas estas comparaciones se mantuvo la tendencia inversa 'eventos-calidad de la dieta', resultando en la mayoría de ellos estadísticamente significativos.

Por último, se objetivó un beneficio consistente atribuible a la dieta de alta calidad, que resultaba aditivo al beneficio farmacológico ya obtenido en la prevención secundaria. Los resultados ajustados mostraron que esta mejoría era independiente del tratamiento recibido anteriormente.

## Comentario

Los resultados muestran una clara relación inversa entre la calidad de la dieta-riesgo de enfermedad cardiovascular, y enfatiza su importancia. Estos resultados son compatibles con otros publicados anteriormente, en especial aquellos dirigidos al análisis de la dieta mediterránea. Este beneficio es aditivo al tratamiento médico prescrito, independientemente de la combinación de fármacos usada.

El punto fuerte de este estudio es que es el primero con cuestionarios metodológicamente robustos para evaluar la dieta. Asimismo, incluyó un gran número de pacientes (>31.000), gran número de eventos (>5.000), y usó datos muy completos que permitieron ajustar y eliminar los posibles factores de confusión.

Por tanto, queda resaltada la importancia de la dieta cardiosaludable en pacientes de alto riesgo para reducir la recurrencia de eventos cardiovasculares, más allá del tratamiento farmacológico aislado. Beneficio que se muestra aditivo al obtenido mediante el uso de AAS, IECAS, estatinas y betabloqueantes.

---

## Referencia

[Relationship Between Healthy Diet and Risk of Cardiovascular Diseases Among Patients on Drug Therapies for Secondary Prevention: A Prospective Cohort Study of 31.546 High-Risk Individuals From 40 Countries](#)

- Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Koon K. Teo, Peggy Gao, Peter Sleight, Gilles Dagenais, Alvaro Avezum, Jeffrey L. Probstfield, Tony Dans and Salim Yusuf, on Behalf of the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Trial Investigators.
- Circulation. 2012; 126: 2705-2712.

## Web Cardiología hoy

[¿Prevenir infartos con la dieta?](#)



# Eco tridimensional en la evaluación de la cardiotoxicidad

Dra. Ana María Peset Cubero

6 de febrero de 2013

El objetivo de este estudio es determinar cuál es el mejor método para cuantificar la función y los volúmenes del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con quimioterapia.

Las decisiones en el seguimiento y manejo terapéutico de la cardiotoxicidad en los pacientes oncológicos, se basan principalmente en la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mediante la ecocardiografía. Entre las distintas modalidades ecográficas para calcular la FEVI, no está establecido cuál sería el método de mayor fiabilidad y mayor reproducibilidad en este escenario.

El objetivo de este estudio es determinar cuál es el mejor método para cuantificar la función y los volúmenes del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con quimioterapia. Para ello se incluyeron los estudios consecutivos de aquellas mujeres con neoplasia de mama en las que la función ventricular se consideró normal, teniendo como referencia la deformación miocárdica (*strain*) en hasta cinco de las veces examinadas (basal, 3, 6, 9 y 12 meses), y considerándose una función ventricular izquierda (VI) estable cuando la deformación o *strain* miocárdico era normal ( $\leq -16\%$ ).

De esta manera, los cambios en la FEVI detectados se pudieron atribuir a la variabilidad temporal de la técnica ecocardiográfica más que a la cardiotoxicidad en sí. El examen ecocardiográfico consistía en adquisiciones en modo bidimensional (2D) y tridimensional (3D), sin y con contraste, y realizadas por dos investigadores diferentes. La FEVI y los volúmenes se medían en 2D biplano, 2D triplano y 3D, y en cada subgrupo se medía la variabilidad inter e intraobservador y la fiabilidad de la técnica (*test-retest* variabilidad).

En total fueron 56 mujeres analizadas (edad  $54 \pm 13$  años), con un total de 236 estudios ecográficos realizados. La eco 3D fue el método que obtuvo la menor variabilidad temporal, tanto en el cálculo de la FEVI como en los volúmenes VI telediastólico y telesistólico, y el uso del contraste en este caso no consiguió aportar un valor adicional. La variabilidad temporal de la FEVI fue  $<6\%$  en 3D y de algo más

del 10% en el 2D (cifra que coincide con la definición de cardiotoxicidad). El uso del contraste únicamente consiguió mejorar la variabilidad temporal en la medición del volumen VI telediastólico en el modo 2D.

Después de haber realizado un seguimiento ecográfico de al menos un año en los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad, este estudio sugiere que el método más fiable para realizar la medición de la FEVI y los volúmenes VI, por su mayor reproducibilidad, es la eco 3D.

## Comentario

Todos aquellos familiarizados con la ecocardiografía sabemos que la reproducibilidad en la medición de la fracción de eyección es algo complicado. Una de las indicaciones que requiere de gran exactitud para determinar la FEVI es la cardiotoxicidad.

El diagnóstico y manejo de la cardiotoxicidad en Oncología se basan en las mediciones periódicas de la FEVI, y aquella se define como una reducción de la FEVI en más del 5% (FEVI 10% (FEVI <55%) en casos asintomáticos.

Este estudio se basa en la circunstancia de que las mediciones secuenciales de la FEVI mediante ecocardiografía es una forma habitual de proceder, y trata de evaluar la variabilidad temporal, interobservador e intraobservador, de cada uno de los métodos utilizados para la medición de la función y los volúmenes VI.

Los datos de este estudio sugieren que la eco 3D sería capaz de detectar un cambio en la FEVI del 5-6%, cifra suficiente para realizar una evaluación correcta de la FEVI siguiendo la definición de cardiotoxicidad. La variabilidad llegaría a ser del 10-11% en el método bidimensional, atribuida sobre todo a la variabilidad *test-retest*.

La superioridad de la eco 3D sería posiblemente un reflejo de que esta no necesita realizar asunciones geométricas y de que dispone de un mejor procesado volumétrico, con menor diferencias entre una y otra adquisición, si se compara con la eco 2D tradicional.

Hay que destacar, por ejemplo, que en este estudio las mediciones realizadas en el modo 3D son automáticas o semiautomáticas. El hecho de que el contraste no mejore el rendimiento de la eco 3D podría ser debido, entre otras cosas, a las limitaciones del software en la delimitación de los contornos endocárdicos.

En definitiva, este estudio muestra las ventajas de la eco 3D y sienta las bases para establecer la eco 3D en tiempo real como técnica de elección en la evaluación de la cardiotoxicidad.

---

## Referencia

[Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes](#)

- Paaladinesh Thavendiranathan, Andrew D. Grant, Tomoko Negishi, Juan Carlos Plana, Zoran B. Popovic, Thomas H. Marwick.
- J Am Coll Cardiol 2013;61:77-84.

## Web Cardiología hoy

[Eco tridimensional en la evaluación de la cardiotoxicidad](#)

# Nuevos anticoagulantes orales: ¿existe un efecto de clase?

Dr. Rafael Vidal Pérez

8 de febrero de 2013

Metaanálisis realizado en pacientes con fibrilación auricular empleando los datos de los ensayos aleatorizados de fase II y fase III, en los que se compararon los nuevos anticoagulantes orales con los antagonistas de la vitamina K, y donde se pretende estudiar un posible 'efecto de clase' sobre la reducción de ictus/embolia periférica, sangrado mayor y mortalidad (por todas las causas y cardiovascular).

Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) han sido propuestos como alternativas a los antagonistas de la vitamina K (AVKs) para la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Cuando se han estudiado individualmente en los distintos ensayos, los NACOs fueron al menos no inferiores a los AVKs, pero una clara superioridad en lo que se refiere a mortalidad vascular y por todas las causas no ha sido probada de forma consistente.

Este metaanálisis publicado en *Circulation* trata de cubrir ese vacío en cuanto a su valor como grupo comparado con los AVKs (acenocumarol y warfarina). Los autores realizaron un metaanálisis con los datos de los ensayos aleatorizados de fase II y fase III en los que se compararon los NACOs con los AVKs en pacientes con fibrilación auricular. Para ello recurrieron a las siguientes fuentes: bases de datos MEDLINE y EMBASE, añadiendo datos de libros de *abstracts* de conferencias y la web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), en las que se buscó información hasta julio de 2012 sin restricciones de lenguas.

Dos revisores realizaron un análisis independiente de los artículos y una valoración de la calidad del estudio. Se recogieron como datos de interés: mortalidad por todas las causas y de origen cardiovascular, ictus o embolismo sistémico, ictus isquémico, sangrado mayor e intracraneal e infarto de miocardio.

Los NACOs fueron agrupados para realizar una comparación respecto a los AVKs, calculando los riesgos relativos (RRs) agrupados y asociados con sus intervalos de confianza (ICs) del 95%. Se introdujeron finalmente un total de 12 estudios (tres

administrando dabigatrán, cuatro administrando rivaroxabán, dos administrando apixabán, y tres administrando edoxabán) que englobaron un total de 54.875 pacientes.

Los NACOs redujeron significativamente la mortalidad total (5,61% vs. 6,02%; RR 0,89; IC 95% 0,83-0,96), mortalidad cardiovascular (3,45% vs. 3,65%; RR 0,89; IC 95% 0,82-0,98), y el ictus/embolismo sistémico (2,40% vs. 3,13%; RR 0,77; IC 95% 0,70-0,86). Hubo una tendencia hacia la reducción del sangrado mayor (RR 0,86; IC 95% 0,72-1,02) con una significativa reducción de la hemorragia intracraneal (RR 0,46; IC 95% 0,39-0,56). No se observaron diferencias en la incidencia de infarto de miocardio.

Los autores del metaanálisis concluyen que los NACOs se asocian con un beneficio clínico global al compararse con los AVKs, si bien matizan que se necesitan investigaciones adicionales para confirmar estos hallazgos fuera del contexto de los ensayos aleatorizados.

## Comentario

Los AVKs son efectivos en la prevención del ictus, principalmente en los de origen isquémico, en los pacientes con fibrilación auricular (FA), resultando en una reducción del riesgo relativo de un 64% cuando se compara con placebo y de un 37% cuando la comparación es con antiagregantes. Por dicha razón, hasta ahora se habían recomendado los AVKs en todos los pacientes con FA con un riesgo moderado a alto para ictus o embolismo sistémico.

Sin embargo, los AVKs presentan limitaciones significativas, particularmente por su impredecible respuesta anticoagulante y las numerosas interacciones con la alimentación y fármacos lo que obliga a una monitorización frecuente en laboratorio de su dosificación; estas limitaciones hacen que el tratamiento con estos AVKs sea problemático en muchos pacientes, lo que resulta en que únicamente casi la mitad de todos los pacientes potencialmente elegibles con FA sean tratados con dichos fármacos, aspectos que expone al resto a un riesgo importante de presentar una patología altamente incapacitante y que acarrea un alto coste sociosanitario.

Durante los últimos años, los NACOs que incluyen los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores del factor Xa, han sido desarrollados y tiene el potencial de superar algunas de las limitaciones de los AVKs, ya que tienen muchísimas menos interacciones alimenticias y farmacológicas, y un efecto anticoagulante más predecible, lo que permite una dosificación fija sin la necesidad de monitorización

mediante análisis, y supone un importante recorte en el gasto que implica dicha infraestructura. Además, su vida media corta podría suponer ventajas adicionales, por ejemplo, si se necesita su interrupción temporalmente en caso de una intervención quirúrgica o en el caso de una complicación hemorrágica.

Las fortalezas de este estudio incluyen una rigurosa aproximación metodológica, la selección de todos los estudios realizados con los cuatro NACOs considerados, y la consistencia de los resultados de los análisis de sensibilidad. Además, con la mayor de las extensiones posibles, se confinaron los análisis a los eventos clínicamente relevantes, y todos los estudios fueron realizados como parte del registro de un producto, lo que hace que probablemente los resultados comunicados como eventos hayan sido confirmados objetivamente.

El estudio muestra una serie de limitaciones. La primera es el propio diseño del estudio, ya que al ser un metaanálisis serán incapaces de confirmar los resultados globales en subgrupos de pacientes específicos, según su riesgo basal para ictus o para sangrado; las características de las poblaciones eran bastante diferentes entre los diferentes estudios individuales, sin embargo, se han realizado múltiples análisis por subgrupos que han sido ya publicados y que sugieren una consistencia de los principales hallazgos dentro de los diferentes subgrupos tales como pacientes con ictus previo o los de edad más avanzada.

Segunda limitación: no se pueden comparar pacientes que reciben NACOs con diferentes subgrupos de pacientes tratados con warfarina clasificados según el tiempo en rango terapéutico, y además ya se ha mostrado que el beneficio de los NACOs en comparación con el tratamiento estándar va a depender mucho de la calidad del control con anticoagulación clásica.

Tercera, los resultados del metaanálisis están muy condicionados por los tres grandes ensayos clínicos (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE), mientras que existen pocos datos de edoxabán ya que tiene aún su estudio de fase III en marcha.

La cuarta, y no menos importante, ¿se pueden agrupar moléculas con posologías y mecanismos de acción diferentes, y que han sido valoradas en ensayos que incluyen pacientes con riesgos hemorrágicos y embolígenos probablemente diferentes, aunque los resultados a estudiar sean similares?

Los autores consideran que su estudio proporciona unas estimaciones más exactas de los beneficios clínicos esperados con los NACOs, y que todos los datos agrupados nos

pueden sugerir que el uso de los NACOs no solo proporciona ventajas sobre los AVKs sino que su uso se asocia con un beneficio clínico global, lo que sugiere su coste-efectividad.

Obviamente estamos ante un interesante metaanálisis con sus limitaciones inherentes, y no querría dejar sin mencionar los NNT (número de pacientes a tratar para evitar un evento) que proporcionan los autores para justificar el coste efectividad si analizamos todos los NACOs como si tuvieran un efecto de clase, NNT para prevenir una muerte cardiovascular 500 pacientes, NNT para prevenir una muerte 244 pacientes, NNT para reducir un ictus/ embolia 137 pacientes, NNT para reducir un sangrado mayor 157 pacientes.

Aunque probablemente dicho análisis no es muy correcto dado que el riesgo de base de los pacientes es sabido que ha variado entre unos ensayos y otros, por lo que su agrupación de forma colectiva no es muy adecuada para este fin y, por tanto, no podría aplicarse a un paciente individual.

Lo que sí queda claramente demostrado al respecto de los NACOs por los ensayos individuales, es su claro efecto de clase en la reducción de embolias/ictus, así como del riesgo de sangrado mayor respecto a AVKs, efectos que persisten en el metaanálisis y de los de que no se dudaba por separado para cada molécula (cosa que sí ocurre al respecto a la reducción de mortalidad con positividad o neutralidad, según la molécula); en cambio dadas las limitaciones del formato del estudio, la conclusión al respecto de un efecto de clase sobre mortalidad sería dudosa y probablemente habría que plantear estudios aleatorizados o registros de la práctica clínica diaria en el futuro en esa dirección, si interesa demostrar también dicho beneficio sobre mortalidad en pacientes con FA con mayor fiabilidad.

---

## Referencia

[Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature](#)

- Francesco Dentali; Nicoletta Riva; Mark Crowther; Alexander G.G. Turpie; Gregory Y.H. Lip; Walter Ageno.
- *Circulation*. 2012; 126:2381-2391.

## Web Cardiología hoy

[Nuevos anticoagulantes orales: ¿existe un efecto de clase?](#)

# Experiencia con el dispositivo de cierre de orejuela

Dr. Pablo Avanzas Fernández

11 de febrero de 2013

Estudio que analiza la seguridad y eficacia a un año del cierre percutáneo de la orejuela con el dispositivo Amplatzer.

Se trata de un estudio que analiza 35 pacientes consecutivos y no elegibles para los estudios aleatorizados con anticoagulantes orales a los que se implantó el dispositivo ocluser Amplatzer. Tras los primeros cinco casos, se incorporó una técnica de imagen 3D. Se analizaron los resultados de la implantación y de seguimiento durante un año.

La media de edad era  $74,65 \pm 7,61$  años, con un CHADS2 de  $2,41 \pm 1,53$  y un CHA2DS2-VASc de  $3,17 \pm 1,60$ . No se pudo implantar el dispositivo en un caso y en cinco, fue necesario cambiar la medida seleccionada. No hubo ninguna complicación cardíaca durante la implantación ni durante la estancia hospitalaria. Hubo una complicación vascular (fístula arteriovenosa). Se realizó seguimiento con ecocardiografía transesofágica a las 24 horas y tras uno, tres, seis y doce meses; se documentaron cinco trombos, que se resolvieron con heparina. En el seguimiento de  $21,14 \pm 10,09$  meses, hubo tres muertes de pacientes mayores de 80 años, ninguna de ellas cardiológica, y un accidente isquémico transitorio sin secuelas.

Los autores concluyen que el cierre del apéndice auricular izquierdo por un operador con cierta experiencia puede ser una opción terapéutica con pocas complicaciones y con resultados a más de un año, eficaces en la reducción de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, incluso en poblaciones de muy alto riesgo.

## Comentario

La fibrilación auricular (FA) de origen no valvular es una arritmia frecuente cuya incidencia aumenta con la edad, y llegan a padecerla más de un 10% en los pacientes de más de 80 años. Aparte de la repercusión hemodinámica, la importancia de la FA radica en que origina más del 20% de los ictus isquémicos, y el impacto de los ictus atribuibles a FA es mayor que el debido a otras causas.



Hasta ahora los anticoagulantes orales (ACO) son la principal herramienta para reducir los eventos cardioembólicos. Sin embargo, su riesgo aparejado de hemorragias hace que hasta un tercio de los pacientes no puedan usarlos. Aunque la aparición de nuevos ACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) puede mejorar algunas de las limitaciones de los clásicos (como la warfarina), especialmente reduciendo las hemorragias intracraneales o evitando los controles de INR, el porcentaje de hemorragias mayores (2,15-3,6% por año) y menores (15-20% por año) sigue siendo aproximadamente el mismo.

Con la aparición de los dispositivos ocluidores de orejuela izquierda o apéndice auricular izquierdo (AAI) se presenta una nueva posibilidad de tratamiento para los pacientes con contraindicación a los ACO o con alta probabilidad de sangrado por un score HAS-BLED alto, y con unos resultados al menos tan eficaces como con aquellos. Tiene interés conocer los resultados de series de pacientes a los que no se hubiera podido incluir en los últimos estudios aleatorizados de los nuevos ACO o del PROTECT AF, ya que estos pacientes tienen más riesgo total, tanto en la intervención como en el seguimiento, en cuanto a complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

Los autores del estudio presentan los datos de una serie de 35 pacientes no elegibles para los estudios aleatorizados con anticoagulantes orales a los que se implantó el dispositivo ocluidor Amplatzer. Durante el implante o la estancia hospitalaria no hubo ninguna complicación cardíaca.

El estudio presenta ciertas limitaciones, reseñadas por los autores:

- No incorporan en los análisis los datos del ecocardiograma 3D porque se dispuso de este solo en los últimos 14 pacientes.
- Número de pacientes pequeño para poder establecer resultados de eficacia clínica. Aun así, es una de las series unicéntricas más amplias, dado el lento reclutamiento de pacientes. Por otro lado, presenta la realidad de los pacientes ingresados en los principales hospitales de España y, posiblemente, del resto de Europa.
- Los tiempos de procedimiento y escopia están ligeramente por encima de la media, lo que puede estar relacionado con que el centro donde se llevó a cabo el estudio es de referencia para el aprendizaje de esta técnica.

---

## Referencia

Resultados inmediatos y a más de un año en 35 pacientes consecutivos a los que se realiza cierre de orejuela izquierda con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug

- José R. López-Mínguez, Javier Eldoayen-Gragera, Reyes González-Fernández, Concepción Fernández-Vegas, María E. Fuentes-Cañamero, Victoria Millán-Nuñez, Juan M. Nogales-Asensio, Ana Martínez-Naharro, Sara Sánchez-Giralt, Manuel Doblado-Calatrava, Antonio Merchán-Herrera.
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:90-7.

## Web Cardiología hoy

Experiencia con el dispositivo de cierre de orejuela

# ¿Es la miectomía superior al mejor tratamiento médico en todos los pacientes con MHO?

Dr. Armando V. Mena Durán

13 de febrero de 2013

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO) tratados con miectomía frente a pacientes tratados únicamente con tratamiento médico (4,7 años de mediana de seguimiento), para valorar la tasa de síncope, mortalidad y el implante de marcapasos o DAI.

El síncope, a pesar de tratamiento médico, en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva es una indicación para miectomía quirúrgica. Sin embargo, ningún estudio ha mostrado los efectos a largo plazo sobre el síncope recurrente y la supervivencia tras la cirugía en estos pacientes.

En este estudio se han revisado 239 pacientes con historia previa de MHO y síncope tratados quirúrgicamente (edad media  $48 \pm 17$  años; hombres 56%). Estos pacientes fueron emparejados por edad y sexo con pacientes diagnosticados de MHO y síncope que fueron tratados de forma médica sin miectomía (edad media  $51 \pm 16$  años, hombres 59%). La mediana de seguimiento fue de 4,7 años (0,8-11,3). La tasa de recurrencia de síncope fue del 11% en los pacientes miectomizados y del 40% en los pacientes tratados médicamente ( $p < 0,0001$ ). Se identificaron como predictores de síncope recurrente tener múltiples episodios, la obstrucción al tracto de salida del VI y haber tenido un síncope reciente.

La supervivencia por cualquier causa de muerte fue superior en los pacientes operados mediante miectomía (estimación a los 10 años,  $82 \pm 4\%$  frente a  $69 \pm 4\%$  en los pacientes tratados de forma médica;  $p = 0,01$ ).

En conclusión, la miectomía en pacientes con MHO e historia previa de síncope se asocia a una reducción del síncope recurrente y al incremento en la supervivencia de estos pacientes.

## Comentario

La miocardiopatía hipertrófica obstructiva es esencialmente una hipertrofia intrínseca del ventrículo izquierdo sin una etiología aparente que lo justifique como el aumento de las presiones sistémicas o la infiltración del miocardio por enfermedades de depósito, amiloide etc. Histológicamente se caracteriza por la desorganización espacial de los miocardiocitos y fibrosis.

El diagnóstico se realiza habitualmente por ecocardiografía pero otras herramientas diagnósticas como la RMN pueden ser de gran ayuda. La MHO puede presentar una gran variabilidad clínica en la intensidad de los síntomas, la edad de presentación, el patrón y extensión de la HVI, el grado de obstrucción, la presencia de episodios sincopales y el riesgo de muerte súbita. Hasta la fecha, se tenía la percepción de que la mayoría de los pacientes con MHO tienen una esperanza de vida similar a sus coetáneos y que sus síntomas, en la mayor parte de los casos, son tolerables y manejables con tratamiento médico.

Sin embargo, hay un nada despreciable grupo de pacientes cuya MHO puede manifestarse en forma de muerte súbita, insuficiencia cardíaca progresiva de mal pronóstico e incluso requerir trasplante cardíaco.

Orme y cols. presentan el primer estudio retrospectivo con un seguimiento largo (4,7 años), y un reclutamiento que se remonta a 1962 (plazo 1962-2010), mostrándonos la superioridad del abordaje quirúrgico mediante miectomía sobre el mejor tratamiento médico en estos pacientes si presentan un síntoma de alarma como es el síncope.

Dicha superioridad es manifiesta en todas las variables de eficacia analizadas: muerte, por cualquier causa, muerte por causa no cardíaca, y eventos relacionados con su miocardiopatía (muerte súbita, insuficiencia cardíaca o ACV). Lógicamente la única muerte intraoperatoria tuvo lugar en un paciente miectomizado y los pacientes miectomizados requirieron más frecuentemente el implante de un marcapasos definitivo (presumiblemente por afectación del nodo AV en el procedimiento quirúrgico). De manera interesante, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en la tasa de implantes de DAI durante el seguimiento.

Este trabajo avala las recomendaciones de la *American College of Cardiology Foundation*/ *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* para la MHO publicadas en 2011. En su apartado dedicado a las terapias invasivas, establece

la indicación de miectomía septal para aquellos pacientes que clínicamente presenten disnea (clase funcional III o IV de la NYHA) u ocasionalmente otros síntomas al esfuerzo (como síncope o pre-síncope) (recomendación clase I).

Sin embargo, las limitaciones de este estudio son notables. Al ser un estudio retrospectivo que se remonta a 1962, los pacientes no han sido tratados de acuerdo con una estratificación de riesgo de muerte súbita de tal forma que el criterio para implantar un DAI, particularmente en los pacientes tratados de forma médica, probablemente ha sido muy heterogéneo y lógicamente solo desde que estos han estado disponibles comercialmente. En segundo lugar, el emparejamiento post-hoc realizado por edad y sexo muestra una heterogeneidad entre los grupos inaceptable ya que los pacientes sometidos a miectomía tenían una clase funcional mayor, mayor obstrucción del tracto y gradiente de salida del VI y más frecuentemente llevaban, previo a la miectomía, betabloqueantes, calcioantagonistas, disopiramida o amiodarona.

Por otra parte, hay una sorprendente falta de datos respecto a la calidad de la técnica quirúrgica y hemodinámica ya que no vemos en el apartado "resultados" ninguna referencia a las disminuciones del grosor del septo tras la técnica empleada o el previsible cambio en las presiones al tracto de salida del VI.

En definitiva, estamos ante un trabajo notable al ser el primero publicado que ha seguido de manera sistemática, y durante un largo periodo, a pacientes diagnosticados de MHO con síncope tras miectomía y mejor tratamiento médico. Sin embargo, el sesgo en la selección de pacientes que fue sometido a miectomía; la amplitud del periodo de reclutamiento que conlleva un cambio notable en el manejo médico y quirúrgico por los avances médico-quirúrgicos de las últimas décadas en esta patología, y que en 25 de los 75 pacientes que murieron durante el seguimiento se desconozca la etiología, hacen más que cuestionables sus conclusiones.

Solo un estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico con estratificación por riesgo podrá refrendar o no las recomendaciones de la AHA/ACC en estos pacientes.

---

## Referencia

Comparison of Surgical Septal Myectomy to Medical Therapy Alone in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Syncope

- Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR.
- Am J Cardiol. 2013; 111:388-92.

## Web Cardiología hoy

¿Es la miectomía superior al mejor tratamiento médico en todos los pacientes con MHO?

# Colchicina en prevención secundaria: ¿una nueva terapia específica para las placas vulnerables?

Dra. Rosa María Agra Bermejo

15 de febrero de 2013

Estudio aleatorizado que compara si la adición de colchicina a los tratamientos habitualmente utilizados en prevención secundaria, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

A pesar del tratamiento antiplaquetario y con estatinas, los pacientes con cardiopatía isquémica crónica continúan siendo un grupo de elevado riesgo para presentar eventos cardiovasculares adversos, posiblemente porque estos tratamientos son insuficientes para controlar los distintos mecanismos antiinflamatorios implicados en esta enfermedad.

Por otra parte, en las placas vulnerables existe una alta infiltración de neutrófilos que activan la cascada inflamatoria y favorecen los accidentes de placa. La colchicina es una molécula con propiedades antiinflamatorias capaces de inhibir la activación de los neutrófilos como se ha demostrado en el tratamiento de la gota y la fiebre mediterránea familiar. Este es el punto de partida del LoDoCo (*Low Dose Colchicine*), un estudio aleatorizado que intenta comprobar si la adición de 0,5 mg/día de colchicina al tratamiento antiplaquetario y con estatinas puede reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable.

Se trata de un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, con un diseño PROBE (*Prospective Randomized Open Blinded End-Point*), en el que se seleccionaron 532 pacientes con cardiopatía isquémica crónica que estaban recibiendo tratamiento con aspirina y/o clopidogrel (93%) y estatinas (95%) y se aleatorizaron a recibir 0,5 mg/día de colchicina o no, con una mediana de seguimiento de tres años. El objetivo primario era valorar la incidencia de síndrome coronario agudo, parada cardíaca extrahospitalaria o ictus no cardioembólico. Se realizó un análisis por intención de tratar.

El evento primario ocurrió en 15 de los 282 (5,3%) pacientes que estaban recibiendo tratamiento con colchicina y 40 de los 250 (16,0%) pacientes del grupo control, (*hazard ratio*: 0,33; intervalo de confianza al 95% [CI] 0,18 - 0,59;  $p < 0,001$ ; NNT: 11).

En un segundo análisis pre-específico durante el tratamiento que excluyó a 32 pacientes (11%) asignados al tratamiento con colchicina que habían abandonado debido a intolerancia digestiva y 7 pacientes que no habían comenzado el tratamiento (2%), el *endpoint* primario ocurrió en 4,5% versus 16,0% (*hazard ratio*: 0,29; 95% CI: 0,15 - 0,56;  $p < 0,001$ ).

Por tanto, como conclusión, la adición de 0,5 mg/día de colchicina al tratamiento con antiplaquetarios y estatinas contribuye a reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

## Comentario

Desde hace décadas y gracias a las investigaciones anatomopatológicas sabemos que la principal diferencia entre las placas estables y las placas vulnerables es el gran componente inflamatorio que presentan las segundas, lo que favorece su ruptura y por tanto, la aparición de síndromes coronarios agudos.

De ahí que la terapia dirigida a controlar el proceso inflamatorio parece tener su lógica en pacientes con enfermedad coronaria. Inicialmente se realizaron estudios con corticoides, sin embargo, se demostró que su uso se asociaba a un incremento de ruptura cardíaca. Lo mismo sucedió con el uso de AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) que, a excepción de la aspirina, se asocia a un incremento de mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica.

Recientemente las propiedades antiinflamatorias de la colchicina han hecho que se empiece a considerar como un fármaco a tener en cuenta en pacientes con enfermedad coronaria, como demuestra este artículo.

Un editorial acompañante al artículo de Robert A. Vogel, llama la atención sobre diversos aspectos. En primer lugar, no es despreciable el número de efectos secundarios del tratamiento con colchicina que obligó al abandono del tratamiento en el 11% de los pacientes. En segundo lugar, destaca la alta efectividad de la colchicina que es capaz de reducir un 67% la incidencia de eventos adversos, lo que es prácticamente el doble del efecto beneficioso obtenido con el tratamiento agresivo con estatinas, al mismo tiempo que la alta incidencia de eventos adversos en el grupo control contrasta con los datos obtenidos en otros grandes estudios de cardiopatía isquémica crónica (COURAGE).



Por otra parte, tampoco aclara cuál es el mecanismo por el que la colchicina provoca una reducción tan importante de eventos adversos cardiovasculares. Por tanto, son necesarios nuevos estudios que permitan aclarar estas cuestiones.

Sin embargo, mientras esperamos la resolución de estas cuestiones, los hallazgos de este estudio sugieren que la reducción adicional de eventos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas y terapia antiinflamatoria muestra un nuevo concepto: los efectos sobre los lípidos de estatinas pueden inhibir la aterogénesis, mientras otros agentes antiinflamatorios específicos, tales como la colchicina, pueden trabajar en conjunto con las estatinas para inhibir la ruptura de la placa.

---

## Referencia

[Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease](#)

- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL
- J Am Coll Cardiol. 2013; 61(4):404-410.

## Web Cardiología hoy

[Colchicina en prevención secundaria: ¿una nueva terapia específica para las placas vulnerables?](#)

# ¿Son útiles los betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular?

Dr. Juan Quiles Granada

18 de febrero de 2013

Metaanálisis en el que se analiza el efecto del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.

Los betabloqueantes son un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) en base a los resultados de los estudios con carvedilol (U.S. *Carvedilol Study* y COPERNICUS), metoprolol (MERIT-HF), bisoprolol (CIBIS-II), y nebivolol (SENIORS), que demostraron que los betabloqueadores reducen la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IC.

Estos estudios, sin embargo, se basan en poblaciones en las que la mayoría de los pacientes tenían ritmo sinusal y se sabe que la fibrilación auricular (FA) es una arritmia frecuente en pacientes con IC, presente entre el 30-40% de todos ellos. Se desconoce si los betabloqueantes son igual de eficaces en pacientes en ritmo sinusal o FA, ya que se ha visto que en pacientes en ritmo sinusal (con o sin IC), la reducción de la frecuencia cardiaca se asocia a un mejor pronóstico, pero esto no sucede en pacientes en fibrilación auricular.

Los autores realizaron una búsqueda en *Medline* e incluyeron estudios aleatorizados de betabloqueantes, controlados con placebo en pacientes con fibrilación auricular documentada por ECG al inicio e IC con función sistólica deprimida (FEVI <40%), seleccionando únicamente aquellos estudios con betabloqueantes indicados para el tratamiento de la IC.

Se identificaron cuatro estudios, que incluyeron a 8.680 pacientes con IC, y 1.677 de ellos tenían AF (19%), con una media de 68 años de edad. De los pacientes con FA, 842 estaban tratados con betabloqueantes y 835 con placebo. En los pacientes con FA, los betabloqueantes no redujeron la mortalidad (OR: 0,86 [IC 95%: 0,66 a 1,13];  $p = 0,28$ ), mientras que en pacientes con ritmo sinusal se observó una reducción significativa (OR: 0,63 [IC 95%: 0,54 a 0,73];  $p < 0,0001$ ). Asimismo, el tratamiento con betabloqueantes no se asoció con una reducción en las hospitalizaciones por IC en la

FA (OR: 1,11 [IC 95%: 0,85 a 1,47];  $p = 0,44$ ), en contraste con ritmo sinusal (OR: 0,58 [IC 95%: 0,49 a 0,68];  $p < 0,0001$ ). El análisis de interacciones mostró una interacción significativa de los efectos del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con FA versus aquellos en ritmo sinusal. Mediante el análisis de meta-regresión, no se encontraron variables de confusión entre todas las analizadas.

Con estos resultados los autores concluyen que el efecto de los betabloqueantes sobre los eventos en los pacientes con IC y FEVI reducida con FA es menor que en aquellos que tienen el ritmo sinusal.

## Comentario

Este nuevo metaanálisis sugiere que los betabloqueantes tienen poco efecto en los pacientes con IC que están en FA frente aquellos que están en ritmo sinusal. La revisión incluyó ensayos con los cuatro betabloqueantes actualmente autorizados para su uso en la IC: bisoprolol, metoprolol, nebivolol y carvedilol.

Este hallazgo es importante, ya que la mayoría de los pacientes con IC y FA reciben tratamiento con bloqueadores beta. En un comentario editorial que acompaña el artículo, el Dr. Michael Bristow y el Dr. Ryan G. Aleong afirman que estos nuevos datos, así como la evidencia de que otras terapias para la IC y muchos antiarrítmicos no funcionan tan bien en pacientes con IC y FA, sugieren que esta población de pacientes debe ser abordada de manera diferente de aquellos en ritmo sinusal.

Tanto las guías de insuficiencia cardiaca como las de fibrilación auricular recomiendan el tratamiento con betabloqueante, sin embargo, con base en este metaanálisis, los pacientes con IC y FA no se van a beneficiar. Para comprobar esto sería necesario un estudio aleatorizado comparando el tratamiento betabloqueante frente a placebo en pacientes con IC y FA, aunque probablemente no se realice por falta de interés comercial.

Otras cuestiones se pueden plantear a la vista de estos resultados como si sería entonces importante preservar a toda costa el ritmo sinusal en pacientes con IC y dar preferencia a las estrategias de control del ritmo frente a las estrategias de control de FC. El debate está abierto.

---

## Referencia

Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. A Meta-Analysis

- Michiel Rienstra, Kevin Damman, Bart A. Mulder, Isabelle C. Van Gelder, John J.V. McMurray, Dirk J. Van Veldhuisen.
- JCHF. 2013; 1:21-28.

## Web Cardiología hoy

¿Son útiles los betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular?

# Riesgos en la discontinuación de la anticoagulación. Hallazgos del estudio ROCKET-AF

Dr. Rafael Vidal Pérez

20 de febrero de 2013

Análisis *post hoc* del ensayo ROCKET que evalúa el riesgo para ictus o embolismo sistémico durante 30 días tras una interrupción temporal de tres o más días, tras discontinuación temprana permanente del fármaco, y tras la transición de final del estudio a un tratamiento *open-label* (libre sin cegamiento o 'en abierto').

Los autores plantean este análisis para entender los posibles riesgos de la discontinuación de la anticoagulación en el contexto de la práctica clínica habitual. Se sabía que el rivaroxabán era no inferior respecto a warfarina para prevenir ictus en fibrilación auricular (FA), y existía una preocupación al respecto de un riesgo aumentado de episodios ictus y tromboembolias que no afectan al sistema nervioso central (SNC) de forma temprana tras la discontinuación del rivaroxabán.

La metodología planteada para estudiar este aspecto fue un análisis *post hoc* de los datos obtenidos en ROCKET AF (*Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*, n= 14.624) para ictus o embolismo no-SNC durante 30 días tras una interrupción temporal de tres o más días, discontinuación temprana permanente del fármaco, y la transición de final del estudio a un tratamiento *open-label*.

Se comunican los siguientes resultados: el ictus y el embolismo no-SNC ocurrieron con similares tasas tras las interrupciones temporales (rivaroxabán: n=9, warfarina: n=8; 6,20 vs. 5,05/100 paciente-años, *hazard ratio* [HR]: 1,28; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,49-3,31; p = 0,62) y tras discontinuación temprana permanente (rivaroxabán: n=42, warfarina: n=36; 25,60 vs. 23,28/100 paciente-años, HR: 1,10; IC 95%: 0,71-1,72; p = 0,66). Los pacientes en el periodo de transición a terapia 'en abierto' al final del estudio tuvieron más ictus con rivaroxabán (n=22) vs. warfarina (n=6; 6,42 vs. 1,73/100 paciente-años, HR: 3,72; IC 95%: 1,51-9,16; p = 0,0044) y les llevaba más tiempo alcanzar rangos de INR (*international normalized ratio*) terapéuticos con rivaroxabán vs. warfarina. Tasa global de eventos trombóticos (que incluía ictus, embolismo no-SNC, infarto de miocardio y muerte vascular) durante 30 días tras

cualquier cese de fármaco (rivaroxabán o warfarina) fue similar entre los grupos (HR: 1,02; IC 95%: 0,83-1,26; p = 0,85).

Ante estos resultados los autores concluyeron que en pacientes con fibrilación auricular en los cuales se discontinúa temporal o permanentemente la anticoagulación, el riesgo de ictus o embolismo no-SNC fue similar para rivaroxabán o warfarina.

Un riesgo aumentado de ictus o embolismo no-SNC se encontró en los pacientes tratados con rivaroxabán si se compara con pacientes tratados con warfarina, tras la finalización del estudio, lo que nos subraya la importancia de la terapia anticoagulante cubriendo dicha transición.

## Comentario

Los pacientes con FA presentan un riesgo aumentado de ictus isquémico, riesgo que es reducido de forma significativa mediante warfarina. Desafortunadamente casi un cuarto de los pacientes que comienzan warfarina interrumpen el tratamiento durante el primer año, debido a problemas en monitorización, mala tolerancia, o episodios de sangrado adversos. Estas limitaciones de la warfarina ilustran la necesidad de opciones de tratamiento alternativas como las que nos están aportando los nuevos anticoagulantes.

El ensayo ROCKET-AF demuestra la no inferioridad de rivaroxabán respecto a warfarina en prevención de ictus o embolismo no-SNC en una población de riesgo tromboembólico superior al de otros ensayos con nuevos anticoagulantes (RE-LY o ARISTOTLE) si observamos los valores de *score* CHADS2.

No existen dudas en el análisis post hoc que el riesgo de eventos en interrupciones temporales y permanentes sea de warfarina o rivaroxabán va a ser similar. El problema se da cuando comparamos el periodo de 3 a 30 días tras finalizar estudio y paso a terapia 'en abierto'.

Este estudio nos muestra información importante respecto a dicho periodo; los pacientes que completaban el estudio y que realizan transición a terapia 'en abierto' (más de un 90% pasaron a antagonistas de la vitamina K) van a representar a dos poblaciones distintas. Por un lado, los que estaban en rivaroxabán que van a pasar warfarina precisan un periodo de transición con un periodo más prolongado para alcanzar el INR terapéutico; algo similar a lo que se vio en el grupo de interrupción

transitoria de la anticoagulación, y que se confirmó con tasa de ictus del 6 por 100 paciente-años, dato similar al de esos pacientes. Por otro lado, nos encontramos a los pacientes que continuaban en antagonistas de la vitamina K y que en la transición no estaban pobremente cubiertos y alcanzaban objetivos rápidamente (tres días), cuya tasa de eventos del 2 por 100 paciente-año fue similar a la esperada durante el ensayo con tratamiento en ambos grupos rivaroxabán o warfarina.

Otra de las importantes implicaciones es que efectivamente se confirma el riesgo trombótico aumentado de la interrupción del rivaroxabán, riesgo similar al que se da cuando interrumpimos warfarina, y se comprende el porqué del exceso de ictus tras todas las interrupciones y discontinuaciones que es debido a esa fase de transición a 'fase en abierto'.

Nos aporta enseñanzas para la práctica clínica en cuanto a que pacientes y médicos deben estar alerta al riesgo significativo de ictus, embolia sistémica o evento trombótico que conlleva la interrupción transitoria o permanente de la anticoagulación y plantearse si son necesarias terapias puente de anticoagulación para reducir esos riesgos; así como la necesidad de un rápido ajuste del INR si se pasa de rivaroxabán a warfarina, recordando además que no se conoce el mecanismo por el cual existe un estado protrombótico en dicha transición (fenómeno no común pero que debemos considerar).

Para iluminar las diferencias entre estudios de nuevos anticoagulantes y la importancia del diseño, recomiendo la lectura de las páginas del protocolo de cada ensayo para que los lectores evalúen en cuál de los dos estudios de inhibidores del factor Xa se prestó una mayor atención a esta fase de transición a terapia 'en abierto' y que puede haber condicionado algunos hallazgos diferentes entre ensayos:

- [ROCKET-AF](#) (página 62)
- [ARISTOTLE](#) (página 55-56)

Este estudio que analizamos presenta limitaciones como su naturaleza observacional y además pueden existir factores de confusión no evaluados que se pueden asociar con la discontinuación de los tratamientos.

Para concluir y como mensaje final, este estudio nos recuerda que no debemos menospreciar el riesgo de ictus o embolia cuando se interrumpe cualquier tipo de anticoagulación en pacientes con FA y más como en el estudio ROCKET-AF si estos son

de riesgo moderado-alto para tromboembolia, aunque nos faltaría saber si es necesaria una terapia puente en ocasiones para paso de unas situaciones a otras, y de serlo no tenemos demasiado claro como debería de ser esta en el momento actual, por lo que seguro que más estudios en este campo serán bienvenidos.

---

## Referencia

[Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Analysis From the ROCKET AF Trial \(Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation\)](#)

- Manesh R. Patel, Anne S. Hellkamp, Yuliya Likhnygina, Jonathan P. Piccini, Zhongxin Zhang, Surya Mohanty, Daniel E. Singer, Werner Hacke, Günter Breithardt, Jonathan L. Halperin, Graeme J. Hankey, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, Scott D. Berkowitz, Robert M. Califf, Keith A.A. Fox, Kenneth W. Mahaffey.
- J Am Coll Cardiol 2013; 61:651-658.

## Web Cardiología hoy

[Riesgos en la discontinuación de la anticoagulación. Hallazgos del estudio ROCKET-AF](#)



# Score pronóstico muy simple en insuficiencia cardiaca: 3C-HF

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

22 de febrero de 2013

Estudio multicéntrico de cohortes que trata de validar un simple score de predictores pronósticos en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) para predecir la evolución a un año.

La estratificación pronóstica de la insuficiencia cardiaca es crucial para guiar la gestión clínica, el tratamiento y la toma de decisiones. Los modelos disponibles en la actualidad para predecir el resultado IC presentan múltiples limitaciones. Los autores han desarrollado un modelo de estratificación de riesgo sencillo, basado en la información clínica disponible rutinariamente incluyendo las comorbilidades (*Cardiac and Comorbid Conditions HF [3C-HF] Score*), para predecir mortalidad a un año en pacientes con IC.

En este estudio de cohortes se reclutaron 6.274 pacientes con IC procedentes de 24 Unidades de Cardiología y Medicina Interna en Europa. 2.016 pacientes formaron la cohorte de derivación y 4.258 la cohorte de validación. Se incluyeron datos sobre diferentes factores y de comorbilidad, y se analizaron en un modelo multivariable para obtener predictores pronósticos a un año.

La mediana de edad fue de 69 años, el 35,8% eran mujeres, el 20,6% tenían una fracción de eyección normal, y el 65% tenía al menos una comorbilidad. Durante 5.861 personas-año de seguimiento, el 12,1% de los pacientes presentaron el objetivo final de valoración (mortalidad por todas las causas [n=750]) o trasplante urgente (n=9).

Las variables que contribuyeron a la predicción de los resultados, fueron: clase III-IV de la NYHA, fracción de eyección ventricular izquierda <20%, ausencia de tratamiento betabloqueante y sin tratamiento con IECA, enfermedad severa de la válvula del corazón, fibrilación auricular, diabetes con micro o macroangiopatía, disfunción renal, anemia, hipertensión y edad avanzada. El estadístico C para todas las causas de mortalidad a un año fue de 0,87 para la cohorte de derivación y 0,82 para la cohorte de validación.

El estudio concluye que la puntuación 3C-HF representa una herramienta sencilla y útil para mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes con IC en la práctica diaria.

## Comentario

Disponer de un modelo de predicción de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca es un reto muy importante para los cardiólogos. Los datos más fiables de los que disponemos son los derivados de los ensayos clínicos multicéntricos, sin embargo, muchos de los pacientes de la práctica diaria no están incluidos en dichos ensayos.

Los pacientes de este estudio fueron reclutados a partir de dos Unidades de Cardiología y Medicina Interna, dos de cada tres tenía una o más comorbilidades, un tercio eran mayores de 75 años, una proporción sustancial tenían una FEVI normal y la mortalidad al año fue similar a los anteriores registros.

La ventaja de la puntuación utilizada (3C-HF) es que son de fácil determinación y amplia disponibilidad, contrariamente a los estudios que han propuesto modelos que requieren la recopilación de datos extensos o costosos, que pueden hacerlas impracticables para el uso rutinario. Por ejemplo, <5% de los pacientes con IC se somete a una prueba de ejercicio cardiopulmonar, por lo que, aunque los datos sobre el consumo máximo de oxígeno puede aumentar la exactitud de predicción, su inclusión en el modelo entorpecen su utilización en la práctica clínica.

Al restringir la escala de puntuación a los elementos simples y fáciles de obtener, los índices pronósticos están más cerca de la práctica real, tienen un mayor valor práctico, y puede ser utilizado en la atención primaria y a la cabecera del enfermo. También es interesante que la puntuación estratifica el riesgo de cada paciente en un año, un lapso de tiempo que es fundamental para ver si el tratamiento administrado ha sido eficaz y si hay que modificar las opciones terapéuticas. La estratificación del riesgo debe repetirse después de un año, ya que en una población mayor, las comorbilidades pueden cambiar.

Las limitaciones del estudio son las inherentes a las características observacionales del mismo, con los posibles sesgos de selección por la naturaleza de los Servicios contactados (centros con experiencia y pacientes de raza caucásica). Por otro lado, no se han utilizado los péptidos natriuréticos que son tan importantes para la estratificación pronóstica actual y que están ampliamente disponibles, sin embargo en este estudio no lo estaban.

---

## Referencia

Predicting Heart Failure Outcome From Cardiac and Comorbid Conditions: The 3C-HF Score

- Michele Senni, Piervirgilio Parrella, Renata De Maria, Ciro Cottini, Michael Böhm, Piotr Ponikowski, Gerasimos Filippatos, Christophe Tribouilloy, Andrea Di Lenarda, Fabrizio Oliva, Giovanni Pulignano, Mariantonietta Cicoira, Savina Nodari, Maurizio Porcu, Gianni Cioffi, Domenico Gabrielli, Oberdan Parodi, Paolo Ferrazzi, Antonello Gavazzi.
- International Journal of Cardiology 163 (2013) 206-211.

## Web Cardiología hoy

Score pronóstico muy simple en insuficiencia cardiaca: 3C-HF

# ¿Cuánto debe durar la doble antiagregación tras un intervencionismo en SCA?

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

25 de febrero de 2013

Metaanálisis que trata de determinar el tiempo idóneo de doble antiagregación en pacientes que sufren eventos coronarios y son sometidos a intervencionismo percutáneo.

Tras la implantación y extensión en el uso de los *stents* farmacoactivos, la duración óptima de la doble antiagregación tras la revascularización, queda todavía por definir. Las guías americanas amplían este tiempo a, al menos, doce meses tras la implantación de un *stent* farmacoactivo; sin embargo, las guías europeas limitan este intervalo a entre seis y doce meses. Para establecer cuál es la mejor pauta, los autores elaboran este metaanálisis sobre un total de cuatro estudios randomizados, con análisis por intención de tratar, en los que se han implantado *stents* farmacoactivos y se ha administrado doble antiagregación.

Se incluyó un grupo con 4.132 pacientes que llevaron la doble terapia durante una media de 16 meses (12-24 meses) y otro grupo de 4.099 pacientes (grupo control) en los que la doble terapia se pautó durante seis meses (3-12 meses). Se excluyó a los pacientes que tomaban otros antiagregantes distintos a aspirina y clopidogrel.

La edad media de los pacientes era de 64 años, mayoritariamente varones, con función ventricular izquierda conservada. Es de destacar que en los cuatro estudios se incluyeron pacientes con infarto agudo de miocardio y más de la mitad de los enfermos tenían enfermedad coronaria multivaso y lesiones complejas. Globalmente, se emplearon todo tipo de *stents* farmacoactivos.

En general, la tasa de eventos fue de un 2,2% de muerte, 1,5% de IAM, 0,5% de trombosis del *stent*, 0,8% de ACV y 0,5% de hemorragias mayores. Al analizar los datos, se observó que no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a los objetivos primarios, de muerte por cualquier causa, ni los secundarios por infarto agudo de miocardio, trombosis del *stent* o ACV. Sin embargo, sí se vio que la tasa de hemorragias mayores fue mayor en el grupo que llevó la doble terapia de forma más prolongada.

De esta forma, los autores concluyen que la doble terapia antiagregante tras la implantación de *stents* farmacoactivos durante seis meses ofrece los mismos beneficios que a 12 meses, pudiendo afectar esta última de forma negativa en el riesgo de hemorragia.

## Comentario

Las nuevas técnicas de revascularización coronaria con *stents* farmacoactivos han influido positivamente en el pronóstico de los pacientes revascularizados. Sin embargo, no está bien establecido cuál es la duración idónea de la doble antiagregación en estos enfermos, ya que ninguna de las guías ni estudios hasta ahora establecen límites claros y concisos.

Esto no solo es importante desde el punto de vista económico, sino que muchos de estos pacientes también tienen un riesgo hemorrágico nada despreciable o precisan de administrar también fármacos anticoagulantes por otras patologías; y es interesante especificar la duración concreta de cada tratamiento por no aumentar de forma innecesaria ni el riesgo hemorrágico ni, por supuesto, el trombótico.

Aunque los hallazgos de este estudio son importantes, hay que tener en cuenta distintas salvedades a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, es un metaanálisis, lo que puede llevar a error si existen sesgos en los estudios que se analizan o se recogen los resultados en vez de los datos iniciales de cada ensayo. En segundo lugar, la tasa de eventos es, en general, muy baja y, aunque el estudio tenga una muestra poblacional grande, la capacidad para detectar diferencias entre los grupos puede estar alterada.

Por otra parte, se han incluido todos los tipos de *stent* farmacoactivo, cuando en los últimos estudios se ha visto que pueden tener mejores resultados los *stents* liberadores de everolimus y zotarolimus sobre paclitaxel y sirolimus. Además, es necesario introducir en estos estudios los nuevos antiagregantes ticagrelor y prasugrel, ya que son de primera línea en pacientes revascularizados. Según las guías y su eficacia, puede influir en los tiempos de doble antiagregación.

En conclusión, administrar doble antiagregación durante seis meses a pacientes revascularizados con *stents* farmacoactivos parece una opción segura, sobre todo en aquellos con riesgo hemorrágico elevado. Sin embargo, se deberían realizar estudios, que incluyesen los nuevos antiagregantes, que intentasen definir mejor el tiempo de la doble terapia.

---

## Referencia

Clinical Impact of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Interventions in the Drug-Eluting Stent Era: A Meta-Analysis of Randomized Trials

- C Cassese, RA Byrne, T Tada, LA King, A Kastrati.
- Eur Heart J (2012) doi: 10.1093/eurheartj/ehs318.

## Web Cardiología hoy

¿Cuánto debe durar la doble antiagregación tras un intervencionismo en SCA?

# ¿Podemos mejorar el poder discriminativo del *EuroSCORE* con algún marcador biológico?

Dr. Armando V. Mena Durán

27 de febrero de 2013

Estudio prospectivo en pacientes intervenidos en Cirugía Cardíaca a los que se añade sobre el *EuroSCORE* diferentes variables clínicas (*Major Adverse Events and Complications Score* o la estancia en UCI  $\geq 10$  días) y biomarcadores (pro-BNP o troponina-T), para determinar, mediante análisis ROC, cuál ofrece una mejor discriminación en la morbimortalidad postoperatoria.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad del factor diferenciador de crecimiento 15 (GDF-15) para la estratificación de riesgo en los pacientes de Cirugía Cardíaca comparativamente con el Sistema Europeo Aditivo de Evaluación de Riesgo en Cirugía Cardíaca (*EuroSCORE*), la concentración plasmática del extremo amino terminal de péptido natriurético tipo pro-B (NTproBNP) y la troponina T de alta sensibilidad (hsTNT). El GDF-15 está proyectándose como un marcador humoral para la estratificación del riesgo en las enfermedades cardiovasculares. No hay datos que permitan saber si este marcador podría ser empleado para la estratificación del riesgo en Cirugía Cardíaca.

Un total de 1.458 pacientes consecutivos se estudiaron de manera prospectiva. Se recogieron las siguientes variables: concentraciones plasmáticas de GDF-15, NTproBNP, hsTNT y resultados clínicos incluyendo la mortalidad a los 30 días y al año. El GDF-15 se determinó mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia inmune con carácter precomercial.

La mediana del *EuroSCORE* aditivo fue 5 (rango intercuartil 3-8); la mortalidad a los 30 días y al año fue del 3,4% y 7,6% respectivamente. La mediana de GDF-15 fue de 1,04 ng/mL (intervalo de confianza del 95% [CI]: 1,0-1,07 ng/mL), en los supervivientes a 30 días, mientras que fue de 2,62 ng/mL (95% CI: 1,88-3,88) en los no-supervivientes a los 30 días (p10) la presencia de un GDF-15  $\geq 1,8$  ng/mL significó una mejora en la reclasificación neta de 41,4% (95% CI: 19,2 a 63,7%;  $p < 0,001$ ) y en la discriminación integrada de 0,038 (95% CI: 0,022 a 0,0547;  $p < 0,0001$ ) en comparación con el empleo aislado del *EuroSCORE*, mientras que la presencia de un NTproBNP (punto de corte  $\geq 2000$  pg/mL) o hsTNT (punto de corte 14 pg/mL) no resultaron en una reclasificación significativa.

En conclusión, los niveles preoperatorios de GDF-15 en plasma predice de forma independiente la morbimortalidad postoperatoria en los pacientes de Cirugía Cardíaca, permite una mejor estadificación del riesgo respecto de sistemas de puntuación establecidos y marcadores cardiovasculares, lo que añade importante información adicional a la estratificación del riesgo de estos pacientes.

## Comentario

La adición de biomarcadores a una herramienta tan poderosa como el *EuroSCORE* es deseable y es motivo, sin duda, de novedosas líneas de investigación en Cirugía Cardíaca presentes y futuras, como el artículo que nos ocupa. Sin embargo, es necesaria una selección muy rigurosa de aquellos marcadores que entendamos como posibles candidatos a tan preciada posición.

Si bien el *EuroSCORE* ha permitido predecir de una forma precisa e individualizada la morbimortalidad asociada a la Cirugía Cardíaca también son conocidas sus limitaciones, lo que ha llevado a su mejora en dos ocasiones: el *EuroSCORE* logístico y el actual *EuroSCORE II*. Salvo por la honrosa excepción de la función renal (creatinina,  $\mu\text{moles/L}$ ; o aclaramiento de creatinina,  $\text{mL/min}$ ), ninguno de los marcadores séricos empleados habitualmente en los pacientes médicos (NT-pro-BNP, hsTNT, troponina-I) han sido incorporados a estos sistemas de puntaje aceptados ampliamente por los cirujanos cardíacos quizá porque su utilidad pronóstica es modesta y no se han empleado en conjunción con el *EuroSCORE*.

Otra posible razón es que deberíamos contar con un marcador implicado, desde un punto de vista fisiopatológico, en procesos como inflamación, estrés oxidativo, isquemia... y no en una sola ruta de injuria miocárdica como los hasta ahora propuestos. Un ejemplo podría ser el presentado por Heringlake y cols. en este trabajo: GDF-15. El factor diferenciador de crecimiento 15 está involucrado en la regulación de los fenómenos inflamatorios y las rutas apoptóticas necesarias para el desarrollo, diferenciación y reparación de varios órganos.

Primero fue descrito en los macrófagos activados pero también se expresa en menor medida en la mayoría de los tejidos como el miocárdico, pulmón, riñones, cerebro, hígado e intestino. Se expresa intensamente en los macrófagos activados (por ejemplo, los de las placas ateroscleróticas), así como en los miocardiocitos en isquemia o estrés de la pared.



Por tanto, parece razonable pensar en la utilidad de GDF-15 en el amplio espectro de las enfermedades cardíacas con indicaciones quirúrgicas. Entonces, ¿qué ocurre cuando lo combinamos con el *EuroSCORE*? El nuevo modelo ha permitido a Heringlake y cols. predecir de forma más ajustada la mortalidad a los 30 días que con el empleo en solitario del *EuroSCORE* (área bajo la curva ROC: 0,85 vs. 0,81;  $p = 0,0091$ ).

Una primera lectura de estos datos podría hacernos pensar que estamos de nuevo ante una aportación bastante modesta a la Cirugía Cardíaca. Sin embargo, la elevación de GDF-15 supone la reclasificación según *EuroSCORE* del 41% de los sujetos de esta serie (o lo que es lo mismo la proporción de sujetos con eventos o no-eventos significativos que subirán o bajarán en las categorías de riesgo del *EuroSCORE*) ( $p < 0,001$ ). Ni el NTproBNP ni la hsTNT consiguen tener el mismo impacto en esta serie.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos responsables de este efecto son, en su mayor parte, desconocidos, los resultados de Heringlake y cols. están en línea con otros trabajos publicados en los que GDF-15 es una variable independiente cuyo incremento tiene implicaciones pronósticas en diferentes patologías cardiovasculares.

Las limitaciones más notables que presenta el estudio son: no haber realizado un subanálisis por grupos según patología tratada (miocardiopatía isquémica, valvulopatías: mitral, aórtica); la decisión arbitraria de emplear un punto de corte para GDF-15 obtenido de pacientes con síndrome coronario agudo ( $\geq 1,8$  ng/mL) y diferente del conocido y publicado para pacientes de la comunidad sin enfermedad cardíaca conocida (0,86 ng/mL); y no haber empleado el mismo modelo estadístico con el *EuroSCORE* logístico ni el *EuroSCORE* II tratándose de un *paper* publicado en 2013.

En resumen, estamos ante excelente ejercicio estadístico cuyos hallazgos deberían ser confirmados en un estudio prospectivo con una N considerablemente mayor y que incluya el mayor número de variables biológicas posibles para demostrar la independencia de GDF-15. La confirmación del peso pronóstico de GDF-15 en un estudio prospectivo y multicéntrico permitiría revolucionar el *EuroSCORE*. Cualquier otra cosa no dejaría de ser mucho ruido pero pocas nueces.

---

## Referencia

Growth Differentiation Factor 15: A Novel Risk Marker Adjunct to the EuroSCORE for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients

- Heringlake M, Charitos EI, Gatz N, Käbler JH, Beilharz A, Holz D, Schön J, Paarmann H, Petersen M, Hanke T.
- J Am Coll Cardiol.2013; 61:672-681.

## Web Cardiología hoy

¿Podemos mejorar el poder discriminativo del *EuroSCORE* con algún marcador biológico?

# ¿Es seguro dar de alta en el mismo día un intervencionismo coronario percutáneo?

Dr. Rafael Vidal Pérez

01 de marzo de 2013

Revisión sistemática y metaanálisis que incluye 111.830 pacientes procedentes de 13 estudios para evaluar los resultados de dos estrategias: dar de alta en el mismo día que se realiza un intervencionismo coronario percutáneo comparado con una hospitalización con pernoctación tras el procedimiento.

El objetivo de este estudio es intentar evaluar los resultados de dar de alta en el mismo día (DAMD) que se realiza un intervencionismo coronario percutáneo (ICP) comparado con hospitalización con pernoctación (HCP) tras el procedimiento.

Este estudio se plantea porque aunque existen datos a favor de la seguridad y factibilidad de DAMD tras un ICP, la estrategia de HCP continúa siendo la más prevalente

La metodología que se plantea fue una estrategia de búsqueda al estilo Cochrane utilizando para encontrar literatura relevante la base de datos PubMed, EMBASE, y Cochrane Library. Cumplieron el criterio de inclusión en el análisis 13 estudios (5 aleatorizados y 8 observacionales) que comparaban DAMD tras ICP no complicada y HCP. Los datos fueron agrupados utilizando un modelo de efectos aleatorios (*random effects model*) y los presentaron en forma de *odds ratios* (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideraron como resultados u objetivos primarios la incidencia total de complicaciones, episodios adversos cardiovasculares mayores (MACE), y rehospitalización dentro de los 30 días tras el ICP.

Los resultados que se comunicaron fueron los siguientes, se agruparon los datos de 111.830 pacientes procedentes de un total de 13 estudios. Hubo una variación significativa en la definición de los resultados en los distintos estudios. Para las complicaciones totales, la estrategia de DAMD comparada con HCP tras ICP tuvo un OR estimado de 1,20 (IC 95%: 0,82-1,74) en los estudios aleatorizados y 0,67 (IC 95%: 0,27-1,66) en los observacionales. Resultados similares se encontraron para MACE (aleatorizados, OR: 0,99; IC 95%: 0,45-2,18; observacionales, OR: 0,59;

IC 95%: 0,06-5,57) y rehospitalizaciones (aleatorizados, OR: 1,10; IC 95%: 0,70-1,74; observacional, OR: 0,62, IC 95%: 0,10-3,98) a los 30 días post-ICP.

Los autores concluyeron que existe una considerable heterogeneidad entre los estudios publicados que comparan DAMD con HCP. Esto, junto con la baja tasa de episodios y los correspondientes intervalos de confianza tan amplios, nos sugiere que un estudio aleatorizado multicéntrico con una potencia estadística adecuada para comparar DAMD con HCP necesitaría un tamaño muestral enorme (>17.000). Hasta que dicho ensayo se pueda ser completado, la estrategia de DAMD tras un ICP no complicado parece una razonable aproximación en un grupo seleccionado de pacientes.

## Comentario

Desde su primera aparición hace más de 3 décadas, el ICP se ha convertido en la intervención cardiaca más comúnmente realizada en todo el mundo, con más del 50% realizadas en los Estados Unidos. El creciente número de procedimientos de ICP en todo el mundo, combinado con los costes crecientes de la atención de la salud, ha llevado a significativas presiones logísticas y financieras en los centros sanitarios. Dado el mayor énfasis en medidas para reducir el gasto en atención médica manteniendo al mismo tiempo la eficacia clínica y la seguridad del paciente, una estrategia de dar el alta el mismo día tras realizar la ICP en pacientes seleccionados puede conducir a la reducción de los costes sanitarios y a una mayor satisfacción del paciente. Durante la última década, mejoras continuas del ICP con el advenimiento de los *stents* coronarios, miniaturización del equipo para ICP, y la evolución de la farmacología adyuvante han aumentado considerablemente el éxito, mejorado a corto y largo plazo la seguridad de esta técnica, y reduciendo la duración de la estancia post-procedimiento.

A pesar de ello, en todo el mundo la práctica de DAMD después de ICP electiva sin complicaciones sigue siendo considerablemente variable, siendo desde casi de rutina en algunas partes de Europa, Asia y Canadá, a ser aprobada raramente en los Estados Unidos. Las razones para esto son multifactoriales, incluyendo la preocupación sobre la seguridad del paciente y los resultados clínicos a corto plazo, además de una falta de incentivo fiscal, debido a la estructura actual de reembolso del sistema de salud de los Estados Unidos. Muchos de los estudios que comparan DAMD con HCP han demostrado que no hay diferencia en los resultados que fueron medidos. Esto se debe a que ambas estrategias son clínicamente equivalentes, o debido a un error de tipo II. El agrupamiento de los datos de todos los estudios puede proporcionar un tamaño de muestra suficiente para evaluar mejor si DAMD y HCP son comparables con respecto

a los resultados del paciente. Y una buena estrategia fue la realizada por los autores planteando una revisión sistemática y metaanálisis exhaustivo de todos los datos disponibles que comparen las dos aproximaciones para evaluar el impacto de esta estrategia en resultados clínicos.

Los resultados están claros en cuanto a la ausencia de diferencias entre ambas estrategias, el estudio muestra limitaciones propias de la sistemática empleada, algún estudio observacional era muy pequeño y en los resultados influye mucho el mayor estudio multicéntrico hasta la fecha que incluye 100.000 pacientes (Rao SV, Kaltenbach LA, Weintraub WS, et al. *Prevalence and outcomes of same-day discharge after elective percutaneous coronary intervention among older patients*. JAMA 2011;306:1461–7), y obviamente el sesgo de publicación, muchos estudios fueron monocéntricos observacionales; y por último, no se han evaluado elementos importantes como satisfacción de pacientes, calidad de vida y costes que no se valoraron en estos estudios.

En un editorial acompañante al artículo y de interesante lectura, Kreton Mavromatis, propone en función de las características de los estudios incluidos en el metaanálisis qué pacientes pueden beneficiarse de una estrategia de alta el mismo día:

1. Angina estable o SCA (síndrome coronario agudo) de bajo riesgo.
2. Sin comorbilidades significativas (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, coagulopatía).
3. ICP sobre un solo vaso y sin complicaciones intraprocedimiento (oclusión del vaso, pobre relleno/reflow, disección persistente, u otras).
4. Recibir anticoagulación con heparina no fraccionada.
5. Procedimientos realizados transradiales u transfemorales con dispositivo de cierre.
6. Se observaron unas 4 a 8 h post-procedimiento antes del alta.
7. 10% a 20% podrían de los seleccionados para DAMD pueden convertirse a observación nocturna por eventos peri o post procedimiento.

El editorialista afirma que un 30% de los pacientes del día a día pueden pertenecer a este grupo y los beneficios económicos como muestra están claros con un ahorro de hasta 1.000 dólares al no precisar hospitalización.

Creo que los resultados que muestra este análisis deben animar a tomar esta estrategia de alta precoz como útil, segura e interesante en una época donde los costes de los procedimientos empiezan a ser un factor limitante.

---

## Referencia

[Same-Day Discharge Compared With Overnight Hospitalization After Uncomplicated Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis](#)

- Abdelaal E, Rao SV, Gilchrist IC, Bernat I, Shroff A, Caputo R, Costerousse O, Pancholy SB, Bertrand OF.
- JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:99-112.

## Web Cardiología hoy

[¿Es seguro dar de alta en el mismo día un intervencionismo coronario percutáneo?](#)

# ¿Qué ha pasado con la niacina? Análisis del HPS2-THRIVE

Dr. Juan Quiles Granada

3 de marzo de 2013

Resumen del diseño del estudio HPS2-THRIVE y análisis de las razones que obligaron a su suspensión prematura.

El riesgo cardiovascular sigue siendo elevado en algunos pacientes de alto riesgo, incluso después de bajar el colesterol LDL con estatinas, controlar la presión arterial y la diabetes, y dejar de fumar (riesgo residual). Para intentar reducir este riesgo, se han propuesto otros objetivos como el tratamiento de otros aspectos del metabolismo de los lípidos, como el colesterol HDL, los triglicéridos y la lipoproteína a. La niacina es una molécula con potencial para modificar todos estos parámetros adicionales. En los pacientes que ya reciben estatinas, la niacina de liberación prolongada, 2 g al día, aumenta el HDL-C un ~ 20% y la apolipoproteína A1 (apoA1) un ~ 7%, y reduce el LDL, la apolipoproteína B (apoB) y Lp (a) en torno a un ~ 20% y los triglicéridos en un ~ 25%.

A pesar de estos efectos potencialmente favorables sobre los lípidos, su efecto sobre los eventos cardiovasculares en pacientes ya tratados con estatinas son desconocidos, motivo por el que se diseñó el estudio HPS2-THRIVE. El objetivo principal de HPS2-THRIVE fue evaluar el efecto de la niacina de liberación prolongada (2 g) más laropiprant (40 mg) al día frente al placebo en pacientes con alto riesgo de eventos vasculares sobre la aparición de eventos vasculares graves (IM no fatal, muerte coronaria, ictus o revascularización arterial).

Previo a la aleatorización, los 42.424 pacientes incluidos, con enfermedad arterial oclusiva preexistente, recibieron simvastatina 40 mg y, si era necesario para alcanzar objetivos de <3,5 mmol/L, ezetimiba 10 mg al día. En una segunda etapa previa a la aleatorización, los pacientes recibieron niacina-laropiprant 1 g/ 20 mg al día durante 4 semanas, seguido de niacina-laropipran 2 g/40 mg al día por vía oral por la noche durante 3-6 semanas. El objetivo de esta fase era reducir la tasa de interrupción del tratamiento tras la aleatorización por intolerancia y así mejorar la sensibilidad estadística para la evaluación de los efectos beneficiosos del tratamiento prolongado con niacina. Esto significa que las tasas de efectos secundarios y las razones para detener el

tratamiento del estudio se refieren únicamente a pacientes que previamente toleraban un tratamiento de un mes de niacina-laropirant. En esta fase, cerca de un tercio fueron excluidos (principalmente debido efectos secundarios de la niacina). Finalmente fueron aleatorizados un total de 25.673 pacientes y fueron seguidos durante una media de 3,9 años. Al final del estudio, 25,4% de los participantes asignados niacina-laropirant frente a un 16,6% asignados a placebo habían abandonado el tratamiento del estudio, principalmente por problemas en la piel o gastrointestinales, pero también por diabetes y efectos secundarios musculoesqueléticos.

Los problemas cutáneos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron cuatro veces más frecuentes entre los participantes asignados a niacina que a placebo (5,4% frente a 1,2%), sobre todo prurito y rash, que se solucionaba a los pocos días de interrumpir el tratamiento.

Los problemas gastrointestinales relacionados con la interrupción del tratamiento fueron dos veces más frecuentes entre los participantes asignados a niacina (3,9% frente a 1,7%). También la niacina se asoció al doble de incidencia de aumento de transaminasas detectadas en visitas rutinarias de seguimiento.

Las complicaciones de la diabetes (por lo general hiperglucemia) fueron dos veces más comunes como razón para suspender el tratamiento en los participantes tratados con niacina (0,9% frente a 0,4%),

En general, los síntomas musculoesqueléticos fueron solo ligeramente más frecuentes como motivo para interrumpir el tratamiento entre los participantes asignados a niacina (1,8% frente a 1,0%), sin embargo, en comparación con el grupo placebo, la tasa de riesgo de miopatía definida con niacina fue de 4,4 (IC 95% 2,6-7,5;  $p < 0,0001$ ; 0,16%/año vs. 0,04%/año). A estos pacientes se les interrumpió tanto el tratamiento en estudio como la estatina. El exceso de riesgo fue mayor en el primer año (0,29%/año frente a 0,04%/año) que en los años siguientes (0,11% / año frente a 0,04% / año). Además, la razón de riesgo de miopatía incipiente fue de 3,9 (IC 95% 2,4-6,3,  $p < 0,0001$ ; 0,18%/año frente a 0,05%/año). En general, la razón de riesgo para cualquier miopatía (definida o incipiente) fue de 4,1 (IC 95% 2,9-5,9,  $p < 0,0001$ ). La mayoría de estos casos tenían síntomas relativamente leves y fueron manejados en forma ambulatoria, pero ocurrió rbdomiólisis en 7 (0,02%/año) pacientes asignados a niacina frente a 5 (0,01%/año) asignados a placebo (RR 1,4, IC 95% 0,4-4,4,  $p = 0,56$ ). El riesgo absoluto de miopatía (definida o incipiente) fue mucho mayor en China que en Europa.



Con el análisis de estos datos, que demuestran un incremento del riesgo de miopatía con niacina añadida al tratamiento con simvastatina, se decidió la suspensión prematura del estudio.

## Comentario

A pesar de que la niacina ejerce un efecto beneficioso sobre el perfil metabólico, con aumento del colesterol HDL y reducción del LDL y triglicéridos, tras los resultados del estudio HPS2-THRIVE, su comercialización ha sido interrumpida, ya que no solo no se ha conseguido demostrar una reducción en la tasa de eventos adversos cardiovasculares, sino que además el estudio tuvo que ser interrumpido precozmente por el incremento en la tasa de efectos secundarios experimentados por los pacientes tratados con niacina. Hay que tener en cuenta además que un tercio de los pacientes elegibles fueron excluidos del estudio previamente por aparición de intolerancia o efectos secundarios de niacina. El mecanismo de miopatía secundarias a la interacción entre la niacina y simvastatina no está claro, ni tampoco el por qué la tasa de miopatía con simvastatina sola es mayor entre los individuos chinos.

Más de 25.000 pacientes de alto riesgo fueron aleatorizados y tres cuartas partes permanecieron tratados con niacina-laropirant durante una mediana de seguimiento de 3,9 años. Sobre la base de este cumplimiento y los cambios en los niveles de lípidos observados durante la fase de pre-aleatorización, se estima que las diferencias de LDL de  $\sim 0,25$  mmol / L y de HDL de  $\sim 0,13$  mmol / L se habría logrado. Basado en estudios previos observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, se preveía que tales diferencias de lípidos podría traducirse en una reducción del 10-15% en los eventos vasculares.

---

## Referencia

[HPS2-THRIVE Randomized Placebo-Controlled Trial in 25 673 High-Risk Patients of ER Niacin/Laropirant: Trial Design, Pre-Specified Muscle and Liver Outcomes, and Reasons for Stopping Study Treatment](#)

- HPS2-THRIVE Collaborative Group.
- Eur Heart J (2013) doi: 10.1093/eurheartj/ehs055.

## Web Cardiología hoy

[¿Qué ha pasado con la niacina? Análisis del HPS2-THRIVE](#)

# Bupropion para el abandono del hábito tabáquico en pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio

Dr. Vicente Montagud Balaguer

6 de marzo de 2013

Ensayo clínico diseñado para determinar si el tratamiento con bupropion incrementa las tasas de abandono del hábito tabáquico en pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio (IAM).

Aunque el tratamiento con bupropion dobla las tasas de abandono del tabaquismo en fumadores sin otras patologías asociadas o con enfermedad cardiovascular estable, actualmente no existen resultados concluyentes relativos a su eficacia y seguridad en los pacientes ingresados con IAM. En este contexto se realiza este ensayo clínico, denominado ZESCA (*Zyban as an Effective Smoking Cessation Aid for Patients Following an Acute Coronary Syndrome*). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para objetivar la eficacia de bupropion en fumadores ingresados con IAM. También se examinó la eficacia y tolerabilidad de bupropion en este grupo de pacientes.

Se aleatorizó 392 pacientes, fumadores de la menos 10 cigarrillos al día, ingresados con IAM, a tratamiento con bupropion o placebo durante 9 semanas, realizándose un seguimiento de 12 meses. Ambos grupos recibieron además recomendaciones de baja intensidad para el abandono del tabaquismo. Los pacientes incluidos eran fumadores de una media de  $23,2 \pm 10,6$  cigarrillos al día durante  $32,9 \pm 12,4$  años de media. Su edad media fue de  $53,9 \pm 10,3$  años, 83,5% eran varones y 64,9% presentaron elevación del segmento ST. El cese del hábito tabáquico se definió como la abstinencia completa la semana previa a la visita (documentado mediante auto encuesta) y una determinación de CO espirado  $\leq 10$  ppm. A los doce meses de seguimiento, la prevalencia puntual de la abstinencia al tabaquismo fue de 37,2% en el grupo de bupropion y del 32,0% en el grupo placebo, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,33$ ), reduciéndose la diferencia tras su ajuste en función de las diferencias entre los distintos centros al 3,9%. Respecto a las tasas de abstinencia acumuladas durante todo el seguimiento,

fueron del 26,8% y 22,2% respectivamente, y tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,34$ ). En lo relativo a los eventos cardíacos mayores, su incidencia fue similar en ambos grupos (13,0% frente al 11,0%, respectivamente;  $p = 0,64$ ).

Los autores concluyen que el bupropion iniciado en pacientes fumadores ingresados por IAM no aumenta la tasa de abandono del tabaquismo al año de seguimiento. A pesar de no mostrarse como un fármaco efectivo, parece ser un fármaco seguro iniciado en el periodo inmediato tras un IAM. Destaca el dato de que dos tercios de los pacientes recaigan en el tabaquismo al año del IAM.

## Comentario

Este ensayo clínico, realizado para determinar la eficacia y seguridad del bupropion en pacientes ingresados por IAM, nos muestra que dicho tratamiento no se asocia a mejorías estadísticamente significativas de las tasas de abandono del tabaquismo al año de seguimiento en este grupo de pacientes. A pesar de no demostrar eficacia, si parece ser un tratamiento seguro, ya que no se observó un incremento de los eventos cardiovasculares mayores en el grupo de pacientes tratados con bupropion. Otro dato destacable es que dos tercios de los pacientes incluidos recayeron en el tabaquismo al año de seguimiento, pese a la motivación que supone haber sufrido un evento cardíaco relacionado con el tabaco.

La realización de este estudio está justificada porque, aunque existe evidencia de la eficacia de las medidas, tanto farmacológicas como conductuales, dirigidas al abandono del tabaquismo en poblaciones sin enfermedad coronaria, solo tres estudios<sup>(1,2,3)</sup> han evaluado la eficacia de bupropion en pacientes con enfermedad cardiovascular y ninguno de ellos dirigido exclusivamente a pacientes ingresados con IAM.

La falta de eficacia del fármaco que se observa en el trabajo puede tener una doble explicación. Por un lado, los resultados sugieren que los pacientes ingresados con IAM poseen una motivación mayor para abandonar el tabaquismo que los fumadores 'sanos'. Así, en el grupo de tratamiento con placebo, 47% eran abstinentes a las 4 semanas de seguimiento y 32% a los 12 meses, un porcentaje mayor del observado en los estudios realizados en pacientes sin enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular estable. Por otro lado, comparados con otros trabajos, los pacientes de este estudio tienen una mayor edad y llevan fumando más años, lo cual podría

relacionarse con una mayor adicción a la nicotina, que los haría más resistentes a las terapias de deshabituación.

Respecto a la alta tasa de recaídas al año (un tercio de los pacientes), también podrían estar relacionadas con la larga historia de tabaquismo de estos pacientes.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se reclutaron únicamente pacientes que manifestaron su voluntad de abandono del tabaquismo, lo cual provocó la exclusión de un buen número de pacientes y podría explicar las altas tasas de abandono del tabaquismo observadas, mayores que las que se objetivan habitualmente en los pacientes tras un IAM. En segundo lugar, un número no despreciable de pacientes (22,2%) dejaron el estudio o se perdieron en el seguimiento. En tercer lugar, el reducido número de eventos cardiovasculares registrados reduce la potencia del trabajo a la hora de analizar la seguridad del fármaco. Además es importante tener en cuenta que el análisis de la seguridad no es el objetivo fundamental del mismo, sino que se trata de un objetivo secundario.

---

## Referencia

[Bupropion for Smoking Cessation in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction A Randomized, Placebo-Controlled Trial](#)

- Mark J. Eisenberg, Sonia M. Grandi, André Gervais, Jennifer O'Loughlin, Gilles Paradis, Stéphane Rinfret, Nizal Sarrafzadegan, Sat Sharma, Claude Lauzon, Rakesh Yadav, Louise Pilote, for the ZESCA Investigators. Montreal, Quebec City, Canada.
- JACC Vol. 61, No. 5, 2013 February 5, 2013:524-32.

## Web Cardiología hoy

[Bupropion para el abandono del hábito tabáquico en pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio](#)

# Pronóstico de los pacientes de edad avanzada a los que se ha diagnosticado miocardiopatía hipertrófica

Dr. Alejandro Rodríguez Vilela

8 de marzo de 2013

Estudio retrospectivo realizado en dos centros de Estados Unidos especializados en el manejo de pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH), para evaluar su pronóstico. Se incluyeron 428 pacientes consecutivos que fueron vistos por primera vez en estos centros con una edad mayor de 60 años.

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética que forma parte del grupo de las cardiopatías familiares que se asocia con el desarrollo de eventos cardiovasculares, entre ellos episodios de muerte súbita (MS). Es bien conocido por todos una serie de marcadores relacionados con el riesgo de MS y que han demostrado un claro beneficio del implante de desfibriladores en prevención primaria en los paciente jóvenes. En cambio, la historia natural de la MCH en los paciente de edad avanzada no es del todo bien conocida ni tampoco el valor de estos marcadores, así como la necesidad de implante de desfibriladores (DAI) en este grupo de pacientes.

En este estudio se incluyeron 428 pacientes (edad media  $70 \pm 7$  años), la mayor parte se encontraban asintomáticos o con síntomas leves ( $n=245$ , 88%). La edad media del diagnóstico fue  $65 \pm 10$  años. Había 135 pacientes que presentaban  $\geq 1$  factor de riesgo de MS. Además, 84 pacientes tenían enfermedad coronaria. En el seguimiento ( $5,8 \pm 4,8$  años) 149 pacientes (35%) murieron. La mayor parte por causas no relacionadas con la MCH ( $n=133$ , 31%), incluyendo 54 muertes por causas no cardíacas. Únicamente 16 pacientes (3,7%) murieron por causas relacionadas con la MCH, incluyendo ictus ( $n=6$ ), insuficiencia cardíaca o trasplante cardíaco ( $n=2$ ), complicaciones postoperatorias ( $n=2$ ) y episodios de muerte súbita ( $n=5$ ). La mortalidad por cualquier causa en esta cohorte de pacientes era mayor que si esta se comparaba con la población americana mayor de 60 años, debiéndose fundamentalmente a las muertes no relacionadas con la MCH.

## Comentario

La MCH es una enfermedad familiar cardíaca con una presentación clínica dispar, debutando en todos los grupos de edad, desde la infancia hasta edades avanzadas. Gran parte de los individuos afectados por la MCH tienen una expectativa de vida normal, libre en muchos casos de síntomas o de la necesidad de intervenciones terapéuticas agresivas. Pero existe un grupo de pacientes que desarrollan complicaciones que pueden ocasionar una progresión de la enfermedad o la muerte prematura.

Maron y cols. describen en este trabajo la evolución clínica y la estratificación de riesgo de una cohorte de pacientes con MCH más allá de la sexta década de la vida. El estudio apoya el inicio de la terapia anticoagulante de forma precoz en los pacientes con MCH y fibrilación auricular, debido a la presencia de un número no despreciable de muertes relacionadas con ictus. Además, teniendo en cuenta la elevada mortalidad por causas no relacionadas con la MCH presente en esta cohorte y principalmente relacionadas con la cardiopatía isquémica, apoya un manejo agresivo para la detección precoz de estas enfermedades coexistentes.

Entre los hallazgos más notables destacaría la relativa baja mortalidad relacionada con la propia MCH (0,64%/año), inferior a la reportada en otras cohortes de pacientes de MCH e incluso por debajo de la esperada en la población general mayor 60 años ( $\approx 2\%$ ). Incluso teniendo en cuenta que casi la mitad de los pacientes de la cohorte presentaban al menos un factor de riesgo de MS. Hay que tener en cuenta que tanto el síncope como el realce tardío con gadolinio estaban presentes en una amplia proporción de pacientes.

En definitiva, todos estos hallazgos pondrían de manifiesto que la importancia de los marcadores de riesgo de MS en la gente joven con MCH, no parece ser tan clara en edades más avanzadas, y por lo tanto, no apoya un manejo agresivo en el implante de DAI en prevención primaria en este grupo de pacientes.

---

## Referencia

Risk Stratification and Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy  $\geq$ 60 Years of Age

- Barry J. Maron, Ethan J. Rowin, Susan A. Casey, Tammy S. Haas, Raymond H.M. Chan, James E. Udelson, Ross F. Garberich, John R. Lesser, Evan Appelbaum, Warren J. Manning and Martin S. Maron.
- Circulation. 2013;127:585-593.

## Web Cardiología hoy

Pronóstico de los pacientes de edad avanzada a los que se ha diagnosticado miocardiopatía hipertrófica

# Implicaciones clínicas de los test de provocación de espasmo coronario

Dr. Manuel Barreiro Pérez

11 de marzo de 2013

Estudio extraído del Registro Multicéntrico de la Asociación Japonesa de Espasmo Coronario en el que analizan la seguridad e implicaciones clínicas de los test invasivos de provocación de espasmo coronario.

En el presente estudio se analizan de forma ambispectiva 1.244 pacientes, provenientes de 47 centros, diagnosticados de angina vasoespástica (VSA) que fueron sometidos a test de provocación de espasmo coronario. El diagnóstico de VSA fue realizado durante test de provocación y/o durante crisis anginosa espontánea de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Japonesa de Cardiología sobre VSA. Se consideró un resultado positivo una oclusión total o subtotal (>90%) inducida por un agente farmacológico o no farmacológico (hiperventilación), acompañado de angina y/o cambios eléctricos. Los test fueron realizados con acetilcolina (ACh, 57%) o ergonovina (40%), de acuerdo al protocolo descrito en el artículo original. El *endpoint* primario fue definido como evento cardiovascular mayor (MACEs), incluyendo muerte cardiaca, infarto de miocardio no fatal, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardiaca y las descargas apropiadas de desfibrilador automático implantable durante el seguimiento.

La muestra resultante fueron 938 varones y 306 mujeres con una mediana de edad de 66 años. La prevalencia de infarto de miocardio previo o enfermedad coronaria fue relativamente baja (7 y 15%, respectivamente). En los test de provocación se objetivó espasmo de la descendente anterior en el 56%, circunfleja 27%, coronaria derecha 59%; y multivaso en el 32%. Resultó más frecuente el espasmo difuso y no se observaron espasmos del tronco coronario izquierdo. Durante los test de provocación se desencadenó taquicardia/fibrilación ventricular (TV/FV) en un 3,2%, y bradiarritmias en un 2,7%. La incidencia total de complicaciones arrítmicas fue del 6,8%, comparable con la incidencia durante una crisis anginosa (7% complicaciones arrítmicas, 3% TV/FV). El análisis de regresión multivariante demostró que el espasmo difuso de la arteria coronaria derecha ( $P < 0,01$ ) y el uso de ACh ( $P < 0,05$ ) tenían una relación significativa con la provocación de TV/FV.



El tratamiento médico se realizó con fármacos habituales, siendo la única diferencia entre grupos (sin arritmias vs. TV/FV) el uso de antiagregantes plaquetarios (46% vs 63%). Durante el seguimiento (32 meses de mediana), 69 pacientes (5,5%) presentaron el *endpoint* primario. No hubo diferencias significativas en supervivencia libre de MACEs a los 5 años entre grupos (93% vs. 92%,  $P = 0,90$ ). El modelo multivariable de riesgo proporcional (HR) de Cox reveló que el espasmo multivaso de tipo mixto (focal y difuso) tenía una importante asociación con MACEs (HR ajustado 2,84 [IC 95% (1,34-6,03),  $P < 0,01$ ], independientemente de otros factores, entre ellos que hubiese provocado arritmias relacionadas con el espasmo.

Los autores concluyen que los test de provocación de espasmo coronario tienen un nivel aceptable de seguridad y que la evaluación del tipo de espasmo puede aportar información útil para predecir el riesgo en pacientes diagnosticados de VSA.

## Comentario

Desde que en 1973 se realizó el primer estudio de espasmo coronario, dichos estudios han sido ampliamente utilizados, pudiendo aportar información relacionada con la fisiología coronaria y útil para el manejo del paciente. Sin embargo, algunos centros han limitado su utilización debido a un teórico compromiso en su seguridad debido a complicaciones arritmicas. Previos estudios unicéntricos, habían descrito una tasa de complicaciones arritmicas del 3,2-5,2%, sin complicaciones irreversibles publicadas.

El presente estudio es el primer trabajo multicéntrico que analiza a una mayor escala la incidencia y los factores relacionados con dichas complicaciones, así como su relación en el seguimiento. No obstante hay que tener en cuenta varias limitaciones metodológicas:

- Es un estudio observacional ambispectivo con diferencias metodológicas declaradas entre diferentes centros.
- Utiliza un *endpoint* combinado para aumentar su potencia estadística.
- Los resultados se basan en datos de un registro. No aparecen reflejados datos importantes como si el test se realizó en una o ambas arterias coronarias; no existe información suficiente sobre las complicaciones arritmicas en su número, duración o necesidad de desfibrilación; no se recogieron datos sobre complicaciones hemodinámicas o infarto de miocardio relacionado con el procedimiento.

- Toda la población estudiada es japonesa, con una prevalencia de VSA mayor que los caucásicos.
- Solo se estudiaron espasmos epicárdicos. No se realizaron estudios de microcirculación coronaria.

En cuanto a los factores relacionados con la aparición de complicaciones arrítmicas, queda demostrado como el espasmo difuso de la arteria coronaria derecha, que ya se sugería en anteriores estudios, y la utilización de ACh estarían significativamente relacionadas con TV/FV durante el test. En otros trabajos previos, la dispersión del intervalo QT y la velocidad de infusión de los fármacos vasoconstrictores también estuvieron relacionadas con la aparición de TV/FV, datos que no fueron recogidos y analizados en este trabajo. Para contrarrestar esta mayor arritmogenicidad de la ACh, la ergonovina tiene una mayor vida media y se han descrito casos de espasmos prolongados resistentes a vasodilatadores intracoronarios.

Desde un punto de vista clínico, tiene especial importancia detectar aquellos factores que pueden aumentar el riesgo del paciente en el seguimiento. Las arritmias malignas podrían estar relacionadas con una mayor actividad de la VSA, tal como muestran trabajos anteriores del mismo grupo, donde se han observado un mayor riesgo de eventos en pacientes con VSA que han sobrevivido a una parada cardíaca extrahospitalaria. En el presente estudio, la provocación de arritmias durante el test no tuvo importancia pronóstica, pero el espasmo multivaso de tipo mixto estuvo relacionado significativamente con la aparición de MACEs. Este estudio no se diseñó con este objetivo, por lo que debería ser validado por futuros estudios.

Por tanto, podemos concluir que la aparición de complicaciones arrítmicas durante la realización de estos test tiene una prevalencia baja y que estas no tienen importancia en el seguimiento. Así mismo y teniendo en cuenta que son necesarios más estudios, la información aportada por estos tests podría resultar pronóstica, y cambiar el abordaje y manejo de estos pacientes.

---

## Referencia

Clinical Implications of Provocation Tests for Coronary Artery Spasm: Safety, Arrhythmic Complications, and Prognostic Impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association

- Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association.
- Eur Heart J. 2013 Jan; 34(4): 258-267.

## Web Cardiología hoy

Implicaciones clínicas de los test de provocación de espasmo coronario

# ¿Qué pasa con la antiagregación en pacientes en tratamiento con dabigatrán?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

13 de marzo de 2013

Subanálisis del estudio RE-LY en el que se analiza el subgrupo de pacientes en tratamiento con antiagregación y que además recibió anticoagulación oral (con dabigatrán o warfarina).

La evaluación del tratamiento anticoagulante a largo plazo en el ensayo aleatorizado RE-LY demostró que dabigatrán etexilato 150 mg BID fue superior, y dabigatrán etexilato 110 mg BID no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. En este análisis de subgrupos, se evalúa la eficacia y seguridad de dabigatrán en pacientes que recibieron y no recibieron antiagregantes concomitantemente en el estudio.

Para el análisis se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con ajustes para los factores de riesgo de sangrado. Un análisis en función del tiempo se realizó para comparar los pacientes con tratamiento antiagregante concomitante con los que no. De los 18.113 pacientes, 6.952 (38,4%) recibieron concomitantemente aspirina o clopidogrel en algún momento durante el estudio. El dabigatrán etexilato 110 mg BID no fue inferior a la warfarina en la reducción del ictus y la embolia sistémica, si los pacientes recibieron antiagregantes plaquetarios (*hazard ratio* [HR], 0,93; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,70-1,25) o no los recibieron (HR, 0,87; IC 95%, 0,66-1,15; P = 0,738 interacción).

Hubo menos hemorragias mayores que con warfarina en ambos subgrupos (HR, 0,82, 95% CI, 0,67-1,00 para los pacientes que utilizan antiagregantes plaquetarios, HR, 0,79, 95% CI, 0,64-0,96 para los pacientes que no lo hicieron, la interacción P = 0,794). El uso de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día redujo el objetivo compuesto primario (ictus y embolia sistémica) comparado con la warfarina. Este efecto parece que se atenúa en los pacientes que utilizan antiplaquetarios (HR, 0,80, IC 95%, 0,59 a 1,08) en comparación con aquellos que no lo hicieron (HR, 0,52, 95% CI, 0,38-0,72, para la interacción = 0,058). Las hemorragias graves fueron similares a la warfarina sin importar el uso antiplaquetario (HR, 0,93, 95% CI, 0,76-1,12 para los pacientes que

utilizan antiagregantes plaquetarios, HR, 0,94, 95% CI, 0,78-1,15 para los pacientes que no lo hicieron, p para la interacción = 0,875).

En el análisis en función del tiempo, el uso concomitante de un antiagregante solo parecía aumentar el riesgo de hemorragia mayor (HR, 1,60, 95% CI, 1,42-1,82). El uso dual de antiplaquetarios parecía aumentar aún más este riesgo (HR, 2,31, IC 95%, 1,79-2,98). El riesgo absoluto fue más bajo con dabigatrán etexilato 110 mg, en comparación con dabigatrán etexilato 150 mg o warfarina.

En conclusión, el uso concomitante de fármacos antiplaquetarios parece aumentar el riesgo de hemorragia mayor en el RE-LY sin afectar a las ventajas de dabigatrán sobre warfarina. Elegir entre dabigatrán etexilato 110 mg dos veces y dabigatrán etexilato 150 mg dos veces, requiere de una evaluación cuidadosa de las características que influyen en el equilibrio entre el riesgo y el beneficio.

## Comentario

Se trata de un subanálisis post-hoc de los resultados del ensayo clínico RE-LY. A pesar de todas las limitaciones que dichos análisis presentan, los datos analizados son bastante esperables, pero había que demostrarlos. Además son muy importantes porque la antiagregación del paciente en tratamiento con los nuevos anticoagulantes es un escenario que iremos encontrándonos cada vez con mayor frecuencia. Los datos de este subanálisis demuestran que los pacientes tratados con antiagregantes presentan algo menos de eficacia con respecto a la dosis más efectiva (150 mg), y no modifica la eficacia (es decir, no es inferior a la warfarina) de la dosis más baja con respecto a la warfarina. Sin embargo, en el seguimiento sí que se incrementaba el sangrado (solo el mayor) en los pacientes tratados con un antiagregante sobre todo con dabigatrán 150 y warfarina y sobre todo, si concomitantemente se les daban dos antiagregantes. Todo ello hace pensar que a la hora de cambiar warfarina por los nuevos anticoagulantes, se deberá individualizar el riesgo a cada paciente según los factores establecidos y el uso de fármacos que incrementen dicho riesgo, así como a la hora de elegir una dosis adecuada en cada paciente.

---

## Referencia

Concomitant Use of Antiplatelet Therapy With Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial

- Antonio L. Dans, Stuart J. Connolly, Lars Wallentin, Sean Yang, Juliet Nakamya, Martina Brueckmann, Michael Ezekowitz, Jonas Oldgren, John W. Eikelboom, Paul A. Reilly, Salim Yusuf.
- Circulation. 2013 Feb 5; 127 (5):634-640.

## Web Cardiología hoy

¿Qué pasa con la antiagregación en pacientes en tratamiento con dabigatrán?

# Pronóstico a largo plazo tras implante valvular aórtico transcáteter

Dr. Rafael Vidal Pérez

15 de marzo de 2013

Estudio observacional canadiense (Vancouver) monocéntrico, que describe los resultados a largo plazo (cinco años) tras implante de válvula aórtica transcáteter (IVAT) y los factores que se asocian con dicho pronóstico.

Los autores plantean como objetivo de su estudio, investigar el pronóstico a cinco años tras una implantación de válvula aórtica transcáteter. Dicho estudio nace del escaso conocimiento de los resultados a largo plazo tras la IVAT.

La metodología planteada fue el seguimiento a cinco años de 88 pacientes en los que se realizara una IVAT con balón expandible, excluyendo únicamente a los pacientes que murieron dentro de los primeros 30 días tras la IVAT.

Los resultados fueron los siguientes: el gradiente medio aórtico disminuyó de  $46 \pm 18$  mmHg a  $10 \pm 4,5$  mmHg tras IVAT y era de  $11,8 \pm 5,7$  mm Hg a los cinco años ( $p$  para la tendencia post-IVAT = 0,06). El área valvular aórtica media se incrementó desde  $0,62 \pm 0,17$  cm<sup>2</sup> a  $1,67 \pm 0,41$  cm<sup>2</sup> tras IVAT y era  $1,40 \pm 0,25$  cm<sup>2</sup> a los cinco años ( $p$  para la tendencia post-IVAT <0,01). A los cinco años, tres pacientes (3,4%) tenían una disfunción protésica valvular moderada (insuficiencia transvalvular moderada en 1 caso, estenosis moderada en 1 caso, y una forma de enfermedad mixta en 1).

Las tasas de supervivencia de uno a cinco años fueron de 83%, 74%, 53%, 42%, y 35%, respectivamente. La mediana del tiempo de supervivencia tras IVAT fue de 3,4 años (intervalo de confianza [IC] 95%: 2,6-4,3), y el riesgo de muerte estaba significativamente aumentado en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*hazard ratio* [HR] ajustado: 2,17; IC 95%: 1,28-3,70) y en los que presentaban una insuficiencia paravalvular al menos moderada (HR ajustado: 2,98; IC 95%: 1,44-6,17).

Los autores concluyen que su estudio demuestra unos resultados favorables para la IVAT a largo plazo, solo se observaron signos de moderada disfunción protésica

valvular en 3,4 pacientes pero ningún paciente desarrolló formas severas de insuficiencia o estenosis protésica. Las comorbilidades, destacando la enfermedad crónica pulmonar y una insuficiencia paravalvular moderada, se asociaron con una supervivencia a largo plazo reducida.

## Comentario

Existen datos previos al respecto de la IVAT pero que se han concentrado en los resultados a corto y a medio plazo. Pocos estudios han mostrado resultados más allá de 2 o 3 años de seguimiento; sin embargo, a largo plazo in vivo la durabilidad de las prótesis valvulares transcáteter y sus resultados aún no habían sido descritos.

Estamos ante el primer estudio que revela los cambios clínicos y hemodinámicos a los cinco años de una IVAT fuera del contexto de un ensayo clínico como PARTNER. Lo cual, por otro lado, nos deja ver sus limitaciones, ya que estamos ante la experiencia de un solo centro en lugar de los resultados de un ensayo clínico, y estos resultados son reportados exclusivamente por los autores, sin una adjudicación de datos externa independiente, con escaso número de casos y los predictores de mortalidad multivariados deberían ser confirmados con una muestra mayor.

Algunos hallazgos que pueden ser interesantes: la mejoría de la insuficiencia mitral asociada a la estenosis aórtica inicial, así esta mejoraba de un grado moderado o severo a otro menor en un 55% de los casos tras IVAT y esa mejoría persistió a los cinco años en un 26% de los casos. No se observó un deterioro significativo de las prótesis a los cinco años, aunque se necesitará un mayor seguimiento obviamente, ya que como es sabido, en los casos quirúrgicos las prótesis requieren reoperación por degeneración desde un 6% a 47% tras 12 a 20 años de seguimiento.

Este estudio es de interés y era necesario ya que nos informa de cuál podría ser la posible evolución a largo plazo de los pacientes que han recibido una IVAT, debido a que estos datos provienen de una experiencia aislada y muy concreta. La IVAT obviamente es una técnica de un coste no despreciable que ha comenzado a popularizarse y que no ha parado de extenderse en los últimos años sin conocer cuál podría ser su resultado real a largo plazo, afortunadamente los resultados, tal y como muestra este estudio, parecen favorables en una población de características muchas veces muy desfavorables.



---

## Referencia

### 5-Year Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation

- Stefan Toggweiler, Karin H. Humphries, May Lee, Ronald K. Binder, Robert R. Moss, Melanie Freeman, Jian Ye, Anson Cheung, David A. Wood, John G. Webb.
- J Am Coll Cardiol 2013; 61:413-419.

## Web Cardiología hoy

### Pronóstico a largo plazo tras implante valvular aórtico transcatóter

# La radioterapia para el cáncer de mama, ¿aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica?

Dr. Juan Quiles Granada

18 de marzo de 2013

Estudio observacional de casos y controles que analiza la posible relación de la radioterapia utilizada para el tratamiento del cáncer de mama, con el riesgo de sufrir un evento coronario.

Los ensayos aleatorizados han demostrado que la radioterapia para el cáncer de mama utilizada en etapas tempranas puede reducir las tasas de recurrencia y de muerte por cáncer. Sin embargo, la radioterapia también implica una cierta exposición incidental del corazón a la radiación ionizante que podría aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica. Aunque los esquemas de tratamiento se han ido modificando, en la mayoría de las mujeres, el corazón sigue recibiendo una dosis de 1 a 5 Gy, y varios estudios han sugerido que la exposición a este nivel puede causar cardiopatía isquémica.

Para aclarar el efecto de la radiación ionizante sobre el desarrollo posterior de cardiopatía isquémica, se realizó un estudio poblacional de casos y controles en mujeres que recibieron radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama. Se definió evento coronario como la ocurrencia de infarto de miocardio, revascularización coronaria o muerte por enfermedad isquémica del corazón.

Se analizaron 2.168 mujeres que se sometieron a radioterapia para el cáncer de mama entre 1958 y 2001 en Suecia y Dinamarca, el estudio incluyó 963 mujeres con eventos coronarios mayores y 1.205 controles, seleccionados aleatoriamente entre la población elegible. La información de las pacientes se obtuvo de los registros hospitalarios. Para cada mujer, las dosis de radiación promedio sobre todo el corazón y sobre la arteria coronaria descendente anterior, se estimaron a partir de la tabla de radioterapia.

El promedio de dosis media sobre todo el corazón fue de 4,9 Gy (rango: 0,03 a 27,72). Las tasas de eventos coronarios mayores se incrementaron linealmente con la dosis media sobre el corazón en un 7,4% por Gy (IC 95% 2,9 a 14,5;  $p < 0,001$ ), sin umbral aparente. El aumento del riesgo comenzó en los primeros 5 años después de la radioterapia y continuó en la tercera década tras la misma. El aumento proporcional

en la tasa de eventos coronarios por Gy fue similar en mujeres con y sin factores de riesgo cardiaco en el momento de la radioterapia.

Con estos datos los autores concluyen que la exposición del corazón a la radiación ionizante durante la radioterapia para el cáncer de mama aumenta la tasa posterior de la enfermedad isquémica del corazón. El aumento es proporcional a la dosis media sobre el corazón, comienza unos pocos años después de la exposición, y se prolonga durante al menos 20 años. Las mujeres con factores de riesgo cardiacos preexistentes tienen mayores aumentos absolutos en el riesgo de radioterapia que otras mujeres.

## Comentario

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres de todo el mundo, con más de un millón de nuevos diagnósticos cada año, y con tratamiento, la supervivencia global a los 5 años es de aproximadamente 90%, con la mayoría de pacientes recibiendo radioterapia como parte del tratamiento.

Actualmente la dosis media de radiación en el corazón de la radioterapia para el cáncer de mama es alrededor de 1 o 2 Gy para el cáncer de la mama derecha. Para la enfermedad de la mama izquierda, las dosis son generalmente más altas, pero varían ampliamente. Estos resultados son relevantes, ya que permiten estimar el riesgo de cardiopatía isquémica secundaria en una mujer que recibe radioterapia por cáncer de mama. Dicho riesgo absoluto se debe balancear con la reducción absoluta en el riesgo de recurrencia o mortalidad por cáncer de mama que se logra con la radioterapia.

Los porcentajes de aumento en el riesgo por cada unidad de aumento en la dosis media de radiación al corazón son similares para las mujeres con y sin factores de riesgo cardiacos preexistentes, por lo que el riesgo absoluto de cardiopatía isquémica con la radiación es mayor para las mujeres con factores de riesgo cardiacos preexistentes que para otras mujeres.

---

## Referencia

Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer

- Sarah C. Darby, Marianne Ewertz, Paul McGale, Anna M. Bennet, Ulla Blom-Goldman, Dorthe Brønnum, Candace Correa, David Cutter, Giovanna Gagliardi, Bruna Gigante, Maj-Britt Jensen, Andrew Nisbet, Richard Peto, Kazem Rahimi, Carolyn Taylor and Per Hall.
- N Engl J Med 2013; 368:987-998.

## Web Cardiología hoy

La radioterapia para el cáncer de mama, ¿aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica?

# Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable

Dres. Ignasi Duran Robert y Josep Guindo Soldevilla

20 de marzo de 2013

El *American College of Physicians* ha publicado recientemente dos guías de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Dichas guías van dirigidas fundamentalmente a internistas y médicos de atención primaria. Ambas se publican como recomendaciones breves pero ofrecen una versión completa en la que se explican las evidencias disponibles a través de unos apéndices que se publican en [www.annals.org](http://www.annals.org).

La guía de práctica clínica sobre diagnóstico de la cardiopatía isquémica estable tiene como objetivo resumir los datos disponibles sobre la forma de evaluar un paciente con dolor torácico y el papel que tienen las pruebas no invasivas para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica. Se ofrecen 28 recomendaciones en este sentido y se acompañan de algoritmos que facilitan la toma de decisiones ante un caso concreto.

A grandes trazos, el documento establece que ante un paciente con una clínica estable lo primero que se ha de hacer es una historia clínica y una exploración física completas para evaluar la probabilidad de cardiopatía isquémica antes de cualquier otra prueba. A todo paciente con un dolor torácico sin una causa no cardíaca obvia se le ha de realizar un electrocardiograma en reposo. A los pacientes con una probabilidad pretest intermedia de cardiopatía isquémica, tanto hombres como mujeres, se recomienda someterlos a una prueba de esfuerzo estándar. Si el paciente tiene un electrocardiograma de base no interpretable o ya ha sido revascularizado previamente, se recomienda empezar con una prueba de estrés con imagen. Si el paciente tiene una limitación para el ejercicio se recomienda la prueba de imagen con estrés farmacológico. Si el paciente tiene ondas Q patológicas, síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares complejas o un soplo sin diagnóstico se recomienda hacer un ecocardiograma. Se recomienda la coronariografía como prueba diagnóstica inicial en pacientes que hayan sobrevivido a una muerte súbita cardíaca o con arritmias ventriculares malignas así como en pacientes con cardiopatía isquémica, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

También estará indicada la coronariografía en pacientes con pruebas de estrés no invasivas sugestivas de alta probabilidad de cardiopatía isquémica grave. La coronariografía no está indicada en pacientes que no puedan o no deseen someterse a un procedimiento de revascularización miocárdica así como en aquellos con buena función ventricular y criterios de bajo riesgo en las pruebas no invasivas. Tampoco en los casos de bajo riesgo por criterios clínicos que no se hayan sometido a pruebas no invasivas ni en pacientes asintomáticos sin signos de isquemia en pruebas no invasivas.

La directriz sobre el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable es mucho más extensa ya que ofrece un total de 48 recomendaciones. El tratamiento persigue dos objetivos: prevenir la muerte o complicaciones cardiovasculares y mantener o recuperar una calidad de vida satisfactoria para el paciente. El abordaje inicial debería basarse en la corrección de los hábitos no saludables: eliminar el tabaco, controlar el peso, evitar el sedentarismo y adoptar una dieta saludable. En segundo lugar, la mayoría de pacientes se benefician de intervenciones farmacológicas que han demostrado reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares graves por su capacidad de estabilizar la placa coronaria: antiagregantes, estatinas y betabloqueantes. También los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, o los antagonistas del receptor de la angiotensina II si el paciente tiene intolerancia a los primeros, están indicados en pacientes con cardiopatía isquémica estable asociada a hipertensión, diabetes, disfunción sistólica ventricular izquierda o insuficiencia renal crónica. Como tratamiento sintomático los betabloqueantes son de elección para aliviar la sintomatología en estos pacientes; si éstos no consiguen controlar los síntomas, están contraindicados o provocan efectos secundarios importantes pueden administrarse antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada.

Es importante prescribir nitroglicerina sublingual para aliviar de forma inmediata la angina en pacientes con cardiopatía isquémica estable. Su administración en *spray* facilita la rápida absorción del fármaco y un efecto más precoz.

La revascularización coronaria mejora la supervivencia en determinados subgrupos mientras que en otros puede llevarse a cabo para mejorar la sintomatología. Así, se recomienda la cirugía de revascularización para mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad significativa del tronco común, con enfermedad de tres vasos o con lesión en el segmento proximal de descendente anterior y otra lesión en otra coronaria. La revascularización, mediante cirugía o abordaje percutáneo con el objetivo de mejorar la sintomatología se indica en pacientes con enfermedad significativa de un vaso o más si persiste la clínica a pesar del tratamiento médico y es técnicamente

factible mientras que se desaconseja en pacientes sin criterios anatómicos o fisiológicos de severidad.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes estas guías de práctica clínica recomiendan que se haga al menos una vez al año haciendo una valoración de la sintomatología, de las posibles complicaciones asociadas, de los factores de riesgo, del cumplimiento del tratamiento y de un estilo de vida adecuado; no se recomienda ecocardiograma de rutina a menos que el paciente presente insuficiencia cardíaca o indicios de un infarto no conocido previamente.

La prueba de esfuerzo o las pruebas de estrés con imagen están indicadas solamente en caso de que aparezca nueva sintomatología o empeoramiento de la que el paciente tuviese de base siempre y cuando no se trate de una angina inestable. Los estudios de estrés con imagen no se recomiendan como seguimiento rutinario en pacientes asintomáticos exceptuando cada cinco años tras una cirugía de revascularización o cada dos años en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

## Comentario

En conclusión, estos dos documentos son de gran interés porque aportan un resumen muy actualizado y dirigido al internista y al médico de atención primaria de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre diagnóstico y tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica estable.

---

## Referencia

[Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons](#)

- Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Stephan D. Fihn, MD, MPH; Paul Dallas, MD; Sankey Williams, MD; Douglas K. Owens, MD, MS; Paul Shekelle, MD, PhD; and for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.
- Ann Inter Med 2012; 157:735-743.

## Más información

[A Large Scale Comparative Study in General Practice With Nitroglycerin Spray and Tablet Formulations in Elderly Patients With Angina Pectoris](#)

- Wight LJ et al.
- Eur Clin Pharmacol 1992; 42: 341-342.

[Comparison of Nitroglycerin Lingual Spray and Sublingual Tablet on Time of Onset and Duration of Brachial Artery Vasodilation in Normal Subjects](#)

- Ducharme A et al.
- The American J Cardiol 1999; 84: 952-954.

## Web Cardiología hoy

[Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable](#)



# Valor pronóstico del derrame pericárdico hemodinámicamente irrelevante en la IC crónica

Dr. Rafael Vidal Pérez

22 de marzo de 2013

Estudio observacional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que evalúa el papel pronóstico del derrame pericárdico hemodinámicamente irrelevante, en cuanto a mortalidad por todas las causas como objetivo primario y mortalidad cardiaca o necesidad de trasplante cardiaco como objetivos secundarios.

El objetivo que se plantean los autores parte de que la presencia de derrame pericárdico (DP) es un hallazgo común en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. La relevancia pronóstica del DP pequeño y no comprometedor hemodinámicamente en estos pacientes sin embargo permanece como un dato a clarificar.

La metodología empleada por los autores fue la siguiente: todos los pacientes que se derivaban a su clínica de insuficiencia cardiaca y que tenían un ecocardiograma basal y visitas de seguimiento clínico programadas fueron incluidos, en el periodo de 1990 a 2010. Los pacientes con DP hemodinámicamente relevante, mio-/pericarditis aguda, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, trasplante cardiaco, cirugía cardiaca en los últimos seis meses o tumores malignos en los últimos tres años fueron excluidos. Los pacientes fueron comparados según tuvieran o no un DP hemodinámicamente irrelevante para mortalidad por todas las causas como objetivo primario y la muerte cardiovascular o necesidad de trasplante cardiaco como los objetivos secundarios.

Dentro de los resultados destacan que se incluyeron un total de 897 pacientes (824 pacientes en el grupo control vs. 73 pacientes en el grupo DP). En el grupo DP, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) fue menor [31%, rango intercuartilico (RIQ):18,0-45,0] respecto a los controles (34%, RIQ: 25,0-47,0;  $P = 0,04$ ), mientras que los diámetros telesistólicos del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda eran mayores ( $P = 0,01$  y  $P = 0,001$ , respectivamente).

De forma similar, en pacientes con DP, la función sistólica de ventrículo derecho (VD) era menor ( $P < 0,005$  tanto para el cambio de área fraccional como el movimiento del anillo tricuspídeo), las dimensiones del VD y la aurícula derecha (AD) eran mayores

( $P < 0,05$  para VD y  $P < 0,01$  para AD), y el grado de insuficiencia tricuspídea era mayor ( $P < 0,0001$ ). Además en el grupo de DP, la frecuencia cardíaca fue mayor ( $P < 0,001$ ) y el recuento leucocitario así como los valores de proteína C reactiva estaban incrementados ( $P = 0,004$  y  $P < 0,0001$ , respectivamente); el uso de betabloqueantes era menos frecuente ( $P = 0,04$ ), mientras que el uso de espironolactona era más frecuente ( $P = 0,03$ ). La supervivencia total estaba reducida en el grupo de DP si se comparaba con los controles ( $P = 0,02$ ).

En los pacientes con DP era más frecuente la aparición de la muerte cardiovascular (la supervivencia estimada a 1 año libre de eventos:  $86 \pm 5$  vs.  $95 \pm 1\%$ ;  $P = 0,01$ ) y la necesidad de trasplante cardíaco (la supervivencia estimada a 1 año libre de eventos:  $88 \pm 4$  vs.  $95 \pm 1\%$ ;  $P = 0,009$ ). El modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox mostró los siguientes predictores independientes de mortalidad: a) DP ( $P = 0,04$ ; *hazard ratio* (HR): 1,95; intervalo de confianza (IC) 95%: 1,0-3,7), b) edad ( $P = 0,04$ ; HR: 1,02; IC 95%: 1,0-1,04) y c) FEVI  $< 35\%$  ( $P = 0,03$ ; HR: 1,7; IC 95%: 1,1-2,8).

Ante estos resultados los autores concluyen que la insuficiencia cardíaca crónica, incluso un DP menor se va a asociar con un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas, muerte de origen cardíaco y necesidad de trasplante.

## Comentario

En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la presencia de un DP hemodinámicamente irrelevante en un ecocardiograma de rutina va a ser común (12-20%). Por lo general, estos hallazgos no tenían influencia clínica en la toma de decisiones mientras que el DP hemodinámicamente comprometedor.

Si bien en algunos pacientes, la acumulación de fluido pericárdico se puede atribuir a un proceso sistémico subyacente o a inflamaciones locales como cáncer o mio/pericarditis o después de la cirugía, el mecanismo del DP y su valor pronóstico en la insuficiencia cardíaca sigue estando poco claro. Es importante destacar que, en pacientes con hipertensión pulmonar severa, varios estudios han revelado una fuerte asociación de un pequeño DP con un pronóstico adverso. El mecanismo que explica el aumento de la producción del líquido pericárdico no se ha comprendido por completo en esa población de pacientes.

Se consideró que el DP era hemodinámicamente relevante cuando se cumplía alguno de los siguientes criterios:

- Movimiento del septo interventricular paradójico con la respiración
- Presencia de colapso del VD durante la diástole
- Los típicos cambios con la inspiración de la velocidad de la onda E ventricular

Un dato que destacaría y que no se refleja en el resumen del artículo es un análisis de subgrupos que mostró que los pacientes en los que desaparecía el DP durante el seguimiento mostraban un mejor pronóstico respecto a aquellos que presentaban un DP persistente, indicando un mejor tratamiento de la insuficiencia cardíaca y recompensación en los pacientes con un DP resuelto; en cambio, la persistencia del DP causado por una sobrecarga de volumen crónica nos podría identificar al grupo de pacientes con un riesgo particularmente aumentado

Dentro de las limitaciones se encuentra que como estudio observacional está sujeto a sesgos y valores perdidos, lo que condiciona la validez del análisis multivariado, el grupo de DP es muy pequeño lo que puede limitar la robustez de los hallazgos y no se pueden excluir tampoco apariciones transitorias de DP entre las visitas de revisión.

Como conclusión, este estudio sugiere que incluso un DP hemodinámicamente irrelevante detectado por ecocardiografía puede condicionar un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Los potenciales (pero especulativos) mecanismos que lo explican pueden ser un fallo de VD y la inflamación sistémica debida a una insuficiencia cardíaca grave. Para obtener datos sobre en qué medida un tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca disminuye la acumulación de líquido pericárdico, junto con una mejora de la supervivencia, va a precisar de un ensayo prospectivo, como muy bien sugieren los autores de este interesante y relevante artículo.

---

## Referencia

Haemodynamically Irrelevant Pericardial Effusion is Associated With Increased Mortality in Patients With Chronic Heart Failure

- Fröhlich GM, Keller P, Schmid F, Wolfrum M, Osranek M, Falk C, Noll G, Enseleit F, Reinthaler M, Meier P, Lüscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC.
- doi:10.1093/eurheartj/eh006.

## Web Cardiología hoy

Valor pronóstico del derrame pericárdico hemodinámicamente irrelevante en la IC crónica

# Alopurinol reduce la masa ventricular en la cardiopatía isquémica

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

25 de marzo de 2013

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo es determinar si altas dosis de alopurinol en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda con enfermedad isquémica del corazón, mejora por resonancia magnética cardíaca tras nueve meses de tratamiento.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es común en pacientes con enfermedad coronaria (incluidos pacientes normotensos). Se ha visto que el alopurinol (un inhibidor de la enzima xantina-oxidasasa), reduce la post-carga en pacientes con cardiopatía isquémica y puede, por lo tanto, también regresar la HVI.

Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, con grupo paralelo en 66 pacientes con cardiopatía isquémica e HVI. Se comparó la administración de alopurinol en dosis de 600 mg/día versus placebo durante nueve meses. El objetivo primario fue el cambio en la medida de HVI mediante resonancia magnética cardíaca (RMC), el objetivo secundario fueron los cambios en el volumen de ventrículo izquierdo por RMC y los cambios de la función endotelial por dilatación mediada por flujo (DMF) y rigidez arterial por tonometría de aplanamiento.

Comparado con placebo, alopurinol redujo significativamente la HVI (alopurinol  $-5,2 \pm 5,8$  g vs. placebo  $-1,3 \pm 4,48$  g;  $p = 0,007$ ) y el índice de HVI (alopurinol  $-2,2 \pm 2,78$  g/m<sup>2</sup> vs. placebo  $-0,53 \pm 2,5$  g/m<sup>2</sup>;  $p = 0,023$ ). El cambio absoluto medio entre los grupos para el cambio en la HVI y su índice fueron  $-3,89$  g (IC al 95%:  $-1,1$  a  $-6,7$ ) y  $-1,67$  g/m<sup>2</sup> (IC 95%:  $-0,23$  a  $-3,1$ ), respectivamente. El alopurinol también redujo el volumen telesistólico (alopurinol  $-2,81 \pm 7,8$  mls vs. placebo  $-1,3 \pm 7,22$  mls;  $p = 0,047$ ), mejoró la DMF y el índice de aumento de la rigidez arterial que indica mejoría de la misma.

Los autores concluyen que dar dosis altas de alopurinol regresa la HVI, reduce el volumen telesistólico y mejora la función endotelial en pacientes con cardiopatía isquémica e HVI. Esto indica la posibilidad de que alopurinol podría reducir episodios cardiovasculares futuros y mortalidad en estos pacientes.

## Comentario

Se trata de un ensayo clínico realizado en muy pocos pacientes (66) que podría servir para extraer hipótesis en futuros estudios de la eficacia del alopurinol en la cardiopatía isquémica en pacientes con HVI.

En este ensayo doble ciego y controlado se demuestra que el alopurinol a dosis que habitualmente no utilizamos (600 mg/día) mejora la hipertrofia y los volúmenes de los pacientes con cardiopatía isquémica sean o no hipertensos, hay una asociación que también mejora y que podría dar una explicación fisiopatológica, como son los parámetros de rigidez arterial que podrían ser los causantes de dicha mejora miocárdica.

La gran pregunta es cuál es el mecanismo por el que el alopurinol produce estos efectos a nivel cardiovascular: uno de ellos podría ser la reducción del estrés oxidativo que este inhibidor de la xantina oxidasa puede provocar, sin embargo, esto no se ha demostrado en las partículas de colesterol de este estudio. La segunda explicación podría ser la relacionada con la mejora del índice de aumento y de la disfunción endotelial que está relacionado íntimamente con la HVI (y que en otros estudios produce una reducción de la presión arterial. Y por último, el efecto antisquémico de dicho fármaco demostrado en distintos estudios de pacientes con angina hace que este se pueda comportar como beneficioso a la hora de reducir episodios cardiovasculares. Las limitaciones del estudio son ha sido realizado en un solo centro con pocos pacientes, la mayoría hombres con un porcentaje bajo de diabéticos y que en las características al inicio, ambos grupos de pacientes presentan algunas diferencias.

---

## Referencia

[High-Dose Allopurinol Reduces Left Ventricular Mass in Patients With Ischemic Heart Disease](#)

- Sushma Rekhraj, Stephen J. Gandy, Benjamin R. Szwejkowski, M. Adnan Nadir, Awsan Noman, J. Graeme Houston, Chim C. Lang, M. Jacob George, Allan D. Struthers.
- J Am Coll Cardiol 2013; 61:926-932.

## Web Cardiología hoy

[Alopurinol reduce la masa ventricular en la cardiopatía isquémica](#)

# Valor pronóstico de la hiperglucemia en la insuficiencia cardiaca aguda

Dr. Vicente Montagud Balaguer

27 de marzo de 2013

Estudio de cohortes que evalúa la asociación entre hiperglucemia y mortalidad a 30 días en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

A pesar de que diversos estudios indican que la hiperglucemia se asocia a un pronóstico desfavorable en pacientes con cardiopatía isquémica, su valor a corto plazo en la insuficiencia cardiaca aguda es controvertido. En este contexto cobra sentido este estudio de cohortes, multicéntrico, que analiza el valor de la glucemia en el momento del diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda para predecir la mortalidad a los 30 días.

Se analizaron 6.212 sujetos que acudieron a Urgencias y fueron diagnosticados de insuficiencia cardiaca aguda (según los criterios de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología), procedentes de 12 cohortes de Europa central y occidental, Estados Unidos, Asia y África, tras excluir aquellos casos en los que no se disponía de la glucemia, evolución a los 30 días o antecedente de diabetes mellitus.

La edad media de los pacientes analizados fue de 72 años, 52,5% eran varones y la glucemia media 7,5 mmol/L (135 mg/dl). El 41% de pacientes estaba diagnosticado de diabetes mellitus, en torno a la mitad de insuficiencia cardiaca (la otra mitad se consideró como insuficiencia cardiaca 'de novo') y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se situó en torno al 40% de media.

A los 30 días de seguimiento, 618 pacientes (10%) habían fallecido. Comparados con los supervivientes, la glucemia media de los fallecidos fue significativamente mayor (8,9 mmol/L frente a 7,4 mmol/L;  $p < 0,0001$ ). Además, en el análisis multivariado la hiperglucemia (definida como mayor de 7 mmol/L en pacientes no diabéticos o mayor de 10 mmol/L en diabéticos) se comportó como un predictor independiente de mortalidad a 30 días (*odds ratio* 2,19; IC 95% 1,69–2,83;  $p < 0,001$ ). El riesgo asociado a la hiperglucemia se mostró consistente en todos los subgrupos analizados, incluyendo aquellos con función sistólica de ventrículo izquierdo conservada (*hazard ratio* 5,41; IC 95% 2,44–12,0;  $p < 0,0001$ ) y deprimida (*hazard ratio* 2,37; IC 95% 1,57–3,59;  $p < 0,0001$ ).

Los autores concluyen que en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, la hiperglucemia en el momento de la presentación se asocia de manera independiente a una mayor mortalidad a los 30 días.

## Comentario

En este estudio de cohortes multicéntrico se objetiva una fuerte correlación entre la hiperglucemia en el momento de la presentación de un episodio de insuficiencia cardiaca aguda y mayor mortalidad a los 30 días. Aunque ya es conocido el efecto deletéreo de la hiperglucemia en diversas situaciones clínicas como el infarto agudo de miocardio, ictus, patología pulmonar y el enfermo crítico en general, hasta la fecha, no existían datos concluyentes en la insuficiencia cardiaca aguda.

La pregunta que se plantea ante estos resultados es si la hiperglucemia actúa únicamente como marcador de un mayor riesgo, reflejo de una mayor actividad del sistema adrenérgico y suprarrenal o, por el contrario, tiene, por sí misma, efectos nocivos que influyen en la evolución de estos pacientes, para lo cual es importante tener en cuenta una serie de consideraciones. En primer lugar, parece claro que la elevación persistente y prolongada de la glucemia tiene efectos perjudiciales sobre el corazón, como muestran la asociación entre elevación de hemoglobina glicosilada e incremento de las cifras de troponina ultrasensible y la reducción de eventos cardiovasculares relacionada con el control intensivo de la glucemia.

Otro dato importante, la hiperglucemia incrementa los ácidos grasos libres circulantes en el torrente sanguíneo, originando su mayor captación por las células miocárdicas, donde tienen potencial arritmogénico. En tercer lugar, la hiperglucemia se ha asociado a efectos negativos tanto en el cardiomiocito, alterando el metabolismo cálcico y estimulando la apoptosis, como en la matriz extracelular, siendo causa de remodelado al favorecer la acción de las metaloproteasas. También es importante recordar que la hiperglucemia en el seno del infarto agudo de miocardio es un predictor de un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca. Por último, la hiperglucemia también se asocia a otros efectos nocivos sobre el sistema cardiovascular, como disfunción endotelial, inflamación vascular y aterogénesis acelerada.

Así pues, todos estos argumentos nos inducen a considerar a la hiperglucemia como un agente nocivo, que tiene un papel activo en la mala evolución de estos pacientes, alterando la función de bomba y favoreciendo las arritmias, y por tanto, no como un mero 'testigo pasivo' de una mayor gravedad del cuadro clínico. No obstante, los datos



disponibles en la actualidad no corroboran de manera indiscutible esta teoría, por lo que constituye un interesante campo para futuros trabajos de investigación.

La importancia de este trabajo radica fundamentalmente en sus importantes implicaciones clínicas. Por un lado, destaca el importante papel pronóstico de la glucemia en este grupo de pacientes, por otro, deja abierta la puerta para el diseño de un ensayo clínico de intervención que evalúe la utilidad de una estrategia de control intensivo de la glucemia en la insuficiencia cardiaca aguda.

El estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no se dispone de los valores de hemoglobina glicosilada ni de determinaciones seriadas de la glucemia durante la estancia hospitalaria, por lo que no es posible saber si estos datos mejorarían la estratificación del riesgo. Tampoco se dispone de datos del tratamiento hospitalario de la diabetes mellitus o la hiperglucemia.

Por tanto, sería interesante incluir en el diseño de futuros trabajos tanto hemoglobina glicosilada, como evolución de la glucemia durante la estancia hospitalaria y tratamiento hipoglucemiante instaurado. Otra limitación del estudio radica en el hecho de que es posible que pacientes que no se consideraron diabéticos al ingreso en realidad padecieran una diabetes no diagnosticada, aunque es poco probable que este hecho haya alterado los resultados del estudio, dada su consistencia en todos los subgrupos.

---

## Referencia

### [Association Between Elevated Blood Glucose and Outcome in Acute Heart Failure](#)

- Alexandre Mebazaa, Etienne Gayat, Johan Lassus, Taly Meas, Christian Mueller, Aldo Maggioni, Frank Peacock, Jindrich Spinar, Veli-Pekka Harjola, Roland van Kimmenade, Atul Pathak, Thomas Mueller, Luigi Tavazzi, Salvatore diSomma, Marco Metra, Domingo Pascual-Figal, Said Laribi, Damien Logeart, Semir Noura, Naoki Sato, Jiri Parenica, Nicolas Deye, Riadh Boukef, Corinne Collet, Greet Van den Berghe, Alain Cohen-Solal, James L. Januzzi, for the GREAT Network.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 61(8):820-829.

## Web Cardiología hoy

### [Valor pronóstico de la hiperglucemia en la insuficiencia cardiaca aguda](#)

# Papel del metabolismo del hierro en la insuficiencia cardiaca crónica

Dr. Rafael Vidal Pérez

29 de marzo de 2013

Estudio observacional que evalúa el metabolismo del hierro en un amplio espectro de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) sistólica, con vistas a determinar los cambios en la situación del hierro en paralelo con la progresión de la enfermedad, y asociar dicho estatus del hierro con el pronóstico a largo plazo.

El objetivo que se plantean los autores de este estudio parte de que los cambios en la situación del hierro sanguíneo durante la evolución de la insuficiencia cardiaca y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son ampliamente desconocidos. La hepcidina, hormona peptídica producida por el hígado, que es el regulador más importante del metabolismo del hierro, podría jugar un papel causal. Partiendo de esto, los autores investigaron la situación del hierro en un amplio espectro de pacientes con IC sistólica con vistas a determinar los cambios en la situación del hierro en paralelo con la progresión de la enfermedad, y asociar la situación del hierro con el pronóstico a largo plazo.

La metodología empleada consistió en valorar las concentraciones séricas de ferritina, saturación de transferrina (satT), receptor de transferrina soluble (RTfs), y hepcidina, como los biomarcadores de la situación del hierro sanguíneo en 321 pacientes con IC crónica sistólica [edad:  $61 \pm 11$  años, hombres: 84%, fracción de eyección de ventrículo izquierdo:  $31 \pm 9\%$ , *New York Heart Association* (NYHA) distribución por clase funcional: 72/144/87/18] reclutados en un centro terciario de Cardiología y 66 sujetos sanos emparejados por sexo y edad con los enfermos (*matching*).

Comparados con los sujetos sanos, los pacientes con IC asintomática tenían similar estado hematológico, pero reservas aumentadas de hierro (evidenciado por mayores niveles de ferritina sérica sin distinción por inflamación,  $P < 0,001$ ) con niveles marcadamente elevados de hepcidina sérica ( $P < 0,001$ ). Con los incrementos en la gravedad de la IC, los pacientes con clases más avanzadas de la NYHA presentan déficit de hierro (DH) (hemoglobina reducida, niveles elevados de ancho de distribución de hematíes) e inflamación (niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible e interleukina-6), los

cuales se acompañaban de una hepcidina circulante disminuida (todos  $P < 0,001$ ). Los modelos multivariantes de Cox, la hepcidina baja se asociaba independientemente con un aumento de la mortalidad a 3 años en los pacientes con IC ( $P < 0,001$ ).

Ante estos hallazgos, los autores concluyen que los niveles incrementados de hepcidina circulante caracterizan un estado inicial de la IC, y no se acompañan ni de anemia ni de inflamación. La progresión de la IC se asocia con una disminución de la hepcidina circulante y el desarrollo del DH. Los niveles bajos de hepcidina se relacionan de forma independientes con un pronóstico desfavorable.

## Comentario

El DH es frecuente entre los pacientes con IC sistólica estable teniendo serias y desfavorables consecuencias clínicas y pronósticas. El uso de hierro intravenoso administrado en pacientes con IC y DH disminuye los síntomas y mejora la capacidad de ejercicio así como la calidad de vida, pero debemos recordar que no ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes como se ha visto en el estudio FAIR-HF (*Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*) de 2009, aunque se discute si el beneficio de los pacientes puede ser distinto según el grado de DH, y de ahí surge el interés de este grupo de investigadores, muchos de los cuales participaron en ese ensayo clínico.

Sin embargo, los cambios en el estado del hierro durante la historia natural de IC y la fisiopatología que induce el DH en estos pacientes sigue siendo algo enigmático. La hepcidina aparece aquí como una posible clave para entender esta evolución. La regulación hepática al alza parece estar centrada especialmente en la patogénesis del DH y la anemia asociada con enfermedades inflamatorias crónicas, como enfermedad renal crónica, infecciones, cáncer, enfermedades autoinmunes. La evidencia del estado del hierro sanguíneo en IC era escasa y equívoca; este estudio que comentamos pretende aclarar dicha situación.

Obviamente el estudio presenta limitaciones que se originan de su diseño, tales como la interpretación de los datos analíticos que se basa en la experiencia de nefrólogos y hematólogos que intentan transferir ese conocimiento al campo de la IC, y de hecho los autores advierten que en IC faltaría validar esto contra el *gold standard* (cantidad de hierro en médula ósea) cosa que no se ha hecho en el estudio. Es un estudio observacional y ofrece datos longitudinales que permite plantear hipótesis sobre cuáles pueden ser los cambios secuenciales en el estado del hierro sanguíneo durante la

evolución de la IC. Los pacientes incluidos son escasos, lo que limita potencia de algunos análisis. No se ha investigado el porqué del exceso de hierro en los estados iniciales y los propios autores afirman que no tienen datos que expliquen claramente la disminución tan marcada de la hepcidina circulante a lo largo de la progresión de la enfermedad

Como resumen, estamos ante un estudio que pretende generar hipótesis de trabajo, y que reabre de nuevo el campo de la inflamación en enfermedades crónicas como la IC, así como el papel de hierro. Los autores apuntan que el mecanismo de la anemia en pacientes con IC puede que no sea el de una anemia de proceso crónico inflamatorio y señalan que el mecanismo pudiera ser diferente, y ese papel principal recaería en la hepcidina. Aún queda mucho camino para entender qué pasa con esa proteína y cómo actuar sobre ella de forma terapéutica. Manteneros atentos a nuevas publicaciones al respecto.

---

## Referencia

### Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure

- Ewa A. Jankowska, Jolanta Malyszko, Hossein Ardehali, Ewa Koc-Zorawska, Waldemar Banasiak, Stephan von Haehling, Iain C. Macdougall, Guenter Weiss, John J.V. McMurray, Stefan D. Anker, Mihai Gheorghiad, and Piotr Ponikowski.
- Eur Heart J (2013) 34 (11): 827-834.

## Web Cardiología hoy

### Papel del metabolismo del hierro en la insuficiencia cardiaca crónica

# Éxito y complicaciones del tratamiento percutáneo de las oclusiones totales crónicas

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

1 de abril de 2013

Metaanálisis sobre la eficacia y la tasa de complicaciones del tratamiento percutáneo de las oclusiones coronarias totales crónicas.

De todos los pacientes a los que se realiza una angiografía coronaria, hasta el 15-30% tiene una oclusión total crónica. El éxito en el tratamiento percutáneo de estas oclusiones ha demostrado mejorar la angina, la función ventricular izquierda e incrementar la supervivencia. Sin embargo, el intervencionismo sobre las oclusiones crónicas no se realiza de forma frecuente debido a que históricamente las tasas de éxito no han sido muy elevadas, la complejidad técnica que conlleva y las potenciales complicaciones.

A consecuencia de esto, el objetivo de este metaanálisis es buscar los estudios en los que se ha realizado intervencionismo sobre oclusiones totales crónicas y analizar las complicaciones que se han derivado del tratamiento de este tipo de lesiones.

Se incluyen 65 estudios, con distintos tamaños poblacionales, que aglutinan un total de 18.061 pacientes. La edad media era de 62,4 años, mayoritariamente varones (81,9%) y un 15,2% de ellos sometidos previamente a *bypass* aortocoronario. La arteria coronaria más frecuentemente tratada como crónica fue la coronaria derecha, seguida de la descendente anterior.

El porcentaje de éxito del tratamiento varió entre 41,2% y 100%, estimado en un 77% (IC 95% 74,3%-79,6%). Los eventos cardiovasculares mayores fueron observados entre un 0% y un 19,4%, con una estimación del 3,1% (IC 95% 2,4%-3,7%). El más frecuente fue el infarto agudo de miocardio (2,5%); la muerte ocurrió en un 0,2% (0%-3,6%); la necesidad de revascularización quirúrgica en 0,1%; ictus <0,01%; y, lesión por radiación <0,01%. Con respecto a las complicaciones, la más frecuentes fueron la perforación (2,9%, IC 95% 2,2%-3,6%) y la nefropatía por contraste (3,8%, IC 95% 2,4%-5,3%).

Comparados con aquellos procedimientos que resultaron exitosos, los que no fueron exitosos tenían mayor tasa de muerte (1,5% vs. 0,4%,  $p < 0,0001$ ), perforación (10,7% vs. 3,7%,  $p < 0,0001$ ) y taponamiento (1,7% vs. 0%,  $p < 0,0001$ ). La necesidad de revascularización quirúrgica, infarto agudo de miocardio y nefropatía por contraste, no difirió entre los dos grupos (éxito y no éxito de la angioplastia).

De esta forma, los autores concluyen que el intervencionismo sobre las oclusiones totales crónicas tiene tasas altas de éxito con bajo riesgo de complicaciones; sin embargo, en los casos en que el procedimiento no es exitoso, el riesgo de muerte, perforación o taponamiento es mayor.

## Comentario

La cardiopatía isquémica es una de las causas más importantes de mortalidad en los países desarrollados. En una alta tasa de pacientes sometidos a cateterismo coronario, se detectan oclusiones totales crónicas cuyo tratamiento mejora tanto la clínica como el pronóstico del paciente, por lo que los esfuerzos presentes y futuros van encaminados a progresar en este campo.

Previamente, la angioplastia de este tipo de lesiones ha sido técnicamente difícil y conllevaba diversas complicaciones potencialmente graves. Sin embargo, este metaanálisis destaca el beneficio del tratamiento percutáneo de estas lesiones sobre los posibles riesgos derivados. No solo porque las tasas de éxito son elevadas sino porque algunas de las complicaciones, como las perforaciones, evolucionan mayoritariamente de forma favorable con manejo conservador y no implican un riesgo importante para el paciente (del 2,9% de los pacientes del metaanálisis con perforación, solo el 0,9% desarrollaron taponamiento).

Es de destacar que el metaanálisis incluye estudios desde el año 2000 hasta el 2009 y se ha observado un incremento en la tasa de éxito junto con una disminución en la de complicaciones a medida que progresa la década. Esto traduce una mejoría en las técnicas de revascularización, como por ejemplo, el empleo de la técnica retrógrada (visualización y acceso a la oclusión a través de la circulación colateral heterocoronaria) que, específicamente, ha demostrado disminuir la tasa de complicaciones.

Sin embargo, el artículo no está exento de limitaciones. La primera es el tipo de estudio, es un metaanálisis que puede llevar sesgos en cuanto a la información recogida, el tipo de análisis, etc; ya que, la definición de las complicaciones o del

tiempo que determina una oclusión como crónica, no son iguales en todos los estudios. Por otra parte, no se han recogido datos de aquellos estudios que, aunque trataban lesiones crónicas, no detallaban claramente las complicaciones. Por tanto, es necesario evaluar de forma unificada y sistemática tanto la tasa de éxito (y cómo se define este) como las complicaciones derivadas de los procedimientos.

En conclusión, la revascularización percutánea de las oclusiones totales crónicas ha demostrado su beneficio con una alta tasa de éxito y una baja frecuencia de complicaciones. El objetivo ahora consiste en minimizar esas complicaciones, mejorando las técnicas, la habilidad de los profesionales e intentando evitar posibles riesgos mayores (el acceso radial proporciona menores complicaciones que el femoral, hidratación abundante con el fin de prevenir la nefropatía por contraste o intentar prescindir de medicación antiagregante/anticoagulante intensiva -inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa-).

---

## Referencia

[Angiographic Success and Procedural Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Chronic Total Occlusion Interventions. A Weighted Meta-Analysis of 18,061 Patients From 65 Studies](#)

- VG Patel, KM Brayton, A Tamayo, O Mogabgab, TT Michael, N Lo, M Alomar, D Shorrock, D Cipher, S Abdullah, S Banerjee, ES Brilakis.
- J Am Coll Cardiol Intv. 2013; 6(2):128-136.

## Web Cardiología hoy

[Éxito y complicaciones del tratamiento percutáneo de las oclusiones totales crónicas](#)

# ¿Usar el ECG mejora la clasificación de Framingham del riesgo cardiovascular?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

3 de abril de 2013

Análisis del NHANES-III que intenta demostrar si añadir las anomalías del ECG incrementa el valor predictivo del riesgo cardiovascular y puede clasificar mejor a los individuos. Para ello, analiza a más de seis mil individuos incluidos en este registro y que disponían de ECG.

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor aditivo de electrocardiograma (ECG) a los modelos convencionales de predicción de riesgo cardiovascular. Para ello, se analizó un conjunto de datos que constaba de 6.025 individuos con ECG disponibles en el Registro del Sistema Nacional de Salud y Nutrición III (NHANES-III). Esta es una muestra auto-ponderada con un seguimiento de 79.046 persona-años. Los objetivos de valoración primarios fueron la mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Se han comparado dos modelos: Calificación de Riesgo de Framingham (FRS) covariado (Modelo A) y un modelo B que constaba del Modelo A más las anomalías del ECG calculándose el índice de reclasificación neto de mejora (NRI). En cuanto a los resultados se obtuvo que la media de edad de la población de estudio fue de 58,7 años, el 45,6% eran varones y el 91,7% eran blancos.

Al inicio del estudio, el 54,6% de los individuos tenían alteraciones del ECG, de los cuales 545 (9%) murieron secundariamente a un evento cardiovascular, en comparación con 194 individuos (3,2%) ( $p < 0,01$ ) sin alteraciones del ECG. Las alteraciones del ECG fueron predictores significativos de mortalidad cardiovascular después de ajustar por factores tradicionales de riesgo cardiovasculares (razón de riesgo 1,44, IC del 95% intervalo de confianza, 1,13-1,83). La adición de las anomalías del ECG incrementaron un NRI del 3,6% en la muestra global ( $P < 0,001$ ) y 13,24% en la categoría de riesgo intermedio. El índice de discriminación absoluta integrado fue 0,0001 ( $P < 0,001$ ).

Los autores concluyen que las alteraciones electrocardiográficas son predictores independientes de mortalidad cardiovascular, y su adición al score de Framingham mejora la discriminación y calibración. Se necesitan más estudios para evaluar



La aplicación prospectiva de anomalías en el ECG en la predicción del riesgo cardiovascular en sujetos individuales.

## Comentario

Predecir el riesgo de un individuo es una tarea inherente a la medicina. Hace siglos se medía la calidad del profesional con la capacidad de precisión que tenía este de predecir el momento de la muerte del enfermo. Desde entonces, ha habido grandes esfuerzos para obtener una serie de variables que predigan de una manera más o menos precisa el pronóstico vital de un individuo. Las escalas de riesgo a nivel cardiovascular han sido un paradigma en estas herramientas, y el estudio Framingham el referente en el que las demás han puesto su punto de mira. Las escalas muy precisas necesitan muchas variables complejas que quizás hacen que sean poco prácticas, por ello, se intenta un equilibrio entre la precisión y la facilidad de uso, es por ello que las que más han triunfado son aquellas que utilizan variables clínicas y otras ampliamente disponibles (colesterol total, PA, etc.).

En este estudio se añade la variable anomalías ECG (HVI, ondas Q, MCP, WPW, FA, etc.) a la escala clásica de Framingham, observándose un incremento, como era de esperar, por otra parte, de su precisión para determinar episodios CV en el seguimiento, sobretodo en pacientes de moderado riesgo, mientras que en riesgo bajo es testimonial y en alto riesgo no existe. En cuanto a las limitaciones, el sesgo de selección (solo se analizaron los que tenían ECG realizado), no se controló la medicación usada que podría modificar la evolución y los patrones ECG, los *endpoints* fueron extraídos de los certificados de defunción, etc. Quizás la conclusión que podemos extraer, a falta de otros estudios que lo confirmen, es que realizar un ECG como *screening* a la población (sobre todo de riesgo intermedio) es una técnica barata, ampliamente disponible y que nos puede dar mucha información predictiva.

---

## Referencia

[Electrocardiographic Abnormalities and Reclassification of Cardiovascular Risk: Insights from NHANES-III](#)

- Apurva O. Badheka, Nileshkumar Patel, Tushar A. Tuliani, Ankit Rathod, George R. Marzouka, Sandip Zalawadiya, Abhishek Deshmukh, Mauro Moscucci, Mauricio G. Cohen.
- The American Journal of Medicine (2013) 126, 319-326.

## Web Cardiología hoy

[¿Usar el ECG mejora la clasificación de Framingham del riesgo cardiovascular?](#)

# Diferencias a un año tras cirugía de revascularización coronaria con o sin bomba. Estudio CORONARY

Dr. Rafael Vidal Pérez

5 de abril de 2013

Estudio multicéntrico aleatorizado sobre las diferencias a un año entre las cirugía de revascularización coronaria con bomba o sin bomba, en cuanto a mortalidad, ictus, infarto y complicaciones renales, entre otros aspectos, así como deterioro neurocognitivo y calidad de vida.

Este estudio proviene de la continuación del seguimiento de los 30 días del estudio CORONARY (*CABG Off or On Pump Revascularization Study*), en el que se había informado de la ausencia de diferencias significativas a los 30 días en la tasa del objetivo primario combinado compuesto de muerte, infarto de miocardio, ictus, o nueva insuficiencia renal requiriendo diálisis entre pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CRC) realizada con una técnica de corazón latiendo (sin-bomba) y aquellos en los que se realizó CRC mediante *bypass* cardiopulmonar (con-bomba). Ahora los autores comunican los resultados de calidad de vida y función cognitiva, así como los resultados clínicos con un año de seguimiento.

La metodología consistió en el reclutamiento de 4.752 pacientes con enfermedad arterial coronaria que fueron programados a CRC y que fueron aleatorizados a cirugía sin-bomba o con-bomba. Se realizó con la colaboración de 79 centros en 19 países. Se valoró la calidad de vida y la función cognitiva al alta, a los 30 días, al año, y los resultados clínicos a un año vista.

Los resultados comunicados por los autores fueron los siguientes: tras un año de seguimiento, no hubo diferencias significativas en la tasa de objetivo primario compuesto entre CRC sin o con bomba (12,1% y 13,3%, respectivamente; *hazard ratio* con CRC sin-bomba 0,91; intervalo de confianza [IC] 95% 0,77-1,07;  $P = 0,24$ ). La tasa del objetivo primario también fue similar en los dos grupos en el periodo entre 31 días y un año (*hazard ratio* 0,79; IC 95% 0,55-1,13;  $P = 0,19$ ). La tasa de revascularización coronaria repetida al año fue de 1,4% en el grupo sin-bomba y 0,8% en el de con-bomba (*hazard ratio* 1,66; IC

95% 0,95-2,89; P = 0,07). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos al año para las medidas de calidad de vida o función neurocognitiva.

Ante estos resultados, los autores concluyeron que tras un año de la CRC, no existían diferencias significativas entre la CRC con o sin bomba en relación con el objetivo primario combinado, la tasa de revascularizaciones repetida, calidad de vida o función neurocognitiva.

## Comentario

En un editorial acompañante al artículo, John H. Alexander, menciona que las técnicas sin bomba se han desarrollado en un intento para evitar el daño neurocognitivo y otras complicaciones que se creen asociadas al *bypass* cardiopulmonar. Y llega a afirmar que a pesar de los numerosos ensayos clínicos y más de una década de investigación, los beneficios de evitar la 'bomba' permanecen sin probar.

Ya se comentaron en este blog los resultados a 30 días ([Cirugía de revascularización coronaria con o sin bomba. El debate continúa](#)), y se hacía referencia a que en 2009 Shroyer presentó los resultados del ROOBY (*Randomized On/Off Bypass trial*) con un diseño similar aunque con matices, donde no parecía salir favorecida la cirugía sin bomba tras el año de seguimiento, aunque en el primer mes como en este caso no había diferencias.

El estudio que nos ocupa es más riguroso en cuanto a la selección de los cirujanos, por el mayor número de casos, y de mayor riesgo preoperatorio, que parecen ser los pacientes que más se benefician de un procedimiento sin bomba. En dicha revisión ya decíamos que sería necesario esperar a conocer los resultados al año de seguimiento para observar las diferencias respecto a ROOBY, y aquí tenemos dichos resultados. Y en esta ocasión podemos afirmar que no sucede como en ROOBY donde los resultados eran peores sin bomba debido probablemente a una menor experiencia de los cirujanos, en CORONARY, como se ha mostrado, los resultados son similares.

Hay aspectos limitantes en lo que se refiere a los test neurocognitivos como elemento subrogado para evaluar ictus post CRC que se achaca en la CRC con bomba. Para detectar una moderada reducción en el ictus, lo cual sería un probable beneficio de la CRC sin bomba, la muestra no es suficiente; por ello, se recurre a dichos test, pero como los autores afirman las encuestas de calidad de vida y test neurocognitivos eran opcionales, y en algunos centros hubo tasas de participación bajas para esas pruebas. Se encontró además que los que completaban los tests tendían generalmente a ser más sanos que los

pacientes que no participaban, además los que accedían a participar, a pesar de sus grandes esfuerzos, rechazaban completar los test neurocognitivos más demandantes.

Como afirma el editorialista, los investigadores deben ser felicitados por su rigurosa ejecución del ensayo, con tantos pacientes y planteando aleatorización y seguimiento prospectivo de resultados de una técnica quirúrgica, teniendo en cuenta el hecho de que los que realizan la técnica son conscientes de los tratamientos asignados, y por otra parte, la incontrolable variación de la práctica quirúrgica.

Aunque como bien apuntaba el editorial acompañante al primer artículo de este trabajo cuyo autor era Frederick L. Grover, el seguimiento será el que nos dará el valor final de la cirugía sin bomba, ya que probablemente el seguimiento debe evaluarse incluso a cinco años vista debido a que su valor en cuanto a eficacia y durabilidad parece desvanecerse.

Obviamente se ha planeado la evaluación a cinco años de los resultados a largo plazo del CORONARY, que aportará luz al respecto de la influencia de la experiencia del equipo de cirujanos en los resultados, y en qué grupos de pacientes existe un mayor beneficio del uso esta técnica de CRC sin bomba.

Como cierre, la reflexión final de John H. Alexander, que afirma que estos ensayos clínicos a gran escala para evaluar pronóstico son de una importancia crítica para crear una práctica quirúrgica basada en la evidencia, y deben inspirar a la comunidad quirúrgica para responder a otros aspectos candentes de la cirugía cardíaca.

---

## Referencia

### Effects of Off-Pump and On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 1 Year

- André Lamy, P.J. Devereaux, Dorairaj Prabhakaran, David P. Taggart, Shengshou Hu, Ernesto Paolasso, Zbynek Straka, Leopoldo S. Piegas, Ahmet Ruchan Akar, Anil R. Jain, Nicolas Noiseux, Chandrasekar Padmanabhan, Juan-Carlos Bahamondes, Richard J. Novick, Prashant Vajjyanath, Sukesh Kumar Reddy, Liang Tao, Pablo A. Olavegogeochea, Balam Airan, Toomas-Andres Sulling, Richard P. Whitlock, Yongning Ou, Janice Pogue, Susan Chrolavicius, Salim Yusuf, for the CORONARY Investigators.
- N Engl J Med 2013;368:1179-1188.

## Clinical Trial Registration

- Unique identifier: NCT00463294.
- Investigadores del estudio CORONARY.

## **Web Cardiología hoy**

Diferencias a un año tras cirugía de revascularización coronaria con o sin bomba. Estudio CORONARY

# Beneficios de la dieta mediterránea.

## Estudio PREDIMED

Dr. Juan Quiles Granada

8 de abril de 2013

Estudio aleatorizado de los efectos de la dieta mediterránea sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

La dieta mediterránea se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, frutas, frutos secos, verduras y cereales, un consumo moderado de pescado y aves de corral y una baja ingesta de productos lácteos, carnes rojas, carnes procesadas y dulces, además de vino en moderación consumido con las comidas. Los estudios observacionales de cohortes y un estudio de prevención secundaria (*Lyon Diet Heart Study*) han demostrado una asociación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo cardiovascular.

El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) es un ensayo multicéntrico realizado en España en el que se asignó aleatoriamente a los participantes a una de tres dietas: una dieta mediterránea suplementada con aceite virgen extra de oliva, una dieta mediterránea suplementada con frutos secos o una dieta control (consejo para reducir la grasa dietética). Los participantes fueron hombres (55 a 80 años de edad) y mujeres (60 a 80 años de edad), sin enfermedad cardiovascular al inicio, que tenían diabetes mellitus tipo 2, o al menos tres de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, elevación de los niveles de LDL, niveles bajos de HDL, sobrepeso u obesidad o una historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Los grupos de dieta mediterránea recibieron bien aceite de oliva virgen extra (aproximadamente 1 litro por semana) o 30 g de frutos secos por día (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras), y los del grupo control recibieron pequeños obsequios.

No se aconsejó restricción calórica, ni se promovió la actividad física. Los participantes recibieron consejo dietético trimestral y sesiones educativas de grupo. El objetivo primario fue la combinación de infarto de miocardio, ictus y muerte por causas cardiovasculares. Las variables secundarias fueron accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares y muerte por cualquier causa.

Un total de 7.447 personas fueron aleatorizadas y el 57% eran mujeres. Los dos grupos de dieta mediterránea tuvieron una buena adherencia a la intervención según el auto-reporte de consumo y análisis de biomarcadores. El objetivo primario ocurrió en 288 participantes. Los cocientes de riesgo con ajuste multivariable fueron 0,70 (IC 95% 0,54 a 0,92) y 0,72 (IC 95% 0,54 a 0,96) para el grupo asignado a la dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra (96 eventos) y el grupo asignado a la dieta mediterránea con frutos secos (83 eventos) respectivamente, en comparación con el grupo control (109 eventos).

En cuanto a los componentes de la variable principal, solo las comparaciones de riesgo de accidente cerebrovascular alcanzó significación estadística. No se observaron efectos adversos relacionados con la dieta. Sobre la base de los resultados de un análisis preliminar, el ensayo se interrumpió después de una mediana de seguimiento de 4,8 años.

Con estos resultados, los autores concluyen que entre las personas con alto riesgo cardiovascular, una dieta mediterránea suplementada con aceite extra virgen de oliva o frutos secos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares graves.

## Comentario

En este ensayo, la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos dio como resultado una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente 3 eventos cardiovasculares por 1.000 personas-año, con una reducción del riesgo relativo del 30% entre las personas de alto riesgo que estaban inicialmente libres de enfermedad cardiovascular. Para cualquier terapia, incluyendo el tratamiento con medicamentos, la magnitud de este beneficio es impresionante, por lo que tratándose de una intervención dietética, dichos resultados son verdaderamente notables y apoyan los beneficios de la dieta mediterránea para la reducción del riesgo cardiovascular. Las diferencias más significativas en la composición de las dietas entre los grupos asignados al azar es resultado de los alimentos suplementarios, no del consejo dietético, con unas cantidades considerables de aceite de oliva extra virgen y frutos secos proporcionadas a los participantes y sus familias (1 litro de aceite por semana y 30 g de frutos secos al día).

La reducción en la enfermedad cardiovascular fue más evidente para el accidente cerebrovascular, un resultado que es extremadamente dependiente de la presión arterial. Este resultado concuerda con los de estudios observacionales, que han demostrado que las dietas mediterráneas y el aceite de oliva se asocian con un menor

riesgo de accidente cerebrovascular. En 2010, la UNESCO incluyó la dieta mediterránea en la lista del Patrimonio Cultural Inmaterial, y los resultados del estudio PREDIMED refuerzan el valor de la dieta mediterránea para la salud a nivel internacional.

Por último, agradecer a las empresas que facilitaron la realización del estudio gracias a la donación de los alimentos suplementarios. Estas empresas fueron: Hojiblanca y Patrimonio Comunal Olivarero (aceite virgen extra), Nueces de California (nueces), Borges (almendras) y Nueces La Morella (avellanas).

---

## Referencia

### Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

- Ramón Estruch, Emilio Ros, Jordi Salas-Salvadó, Maria-Isabel Covas, Dolores Corella, Fernando Arós, Enrique Gómez-Gracia, Valentina Ruiz-Gutiérrez, Miquel Fiol, José Lapetra, Rosa Maria Lamuela-Raventos, Lluís Serra-Majem, Xavier Pintó, Josep Basora, Miguel Angel Muñoz, José V. Sorlí, José Alfredo Martínez, and Miguel Angel Martínez-González, for the PREDIMED Study Investigators.
- N Engl J Med 2013; 368:1279-1290.

## Web Cardiología hoy

### Beneficios de la dieta mediterránea. Estudio PREDIMED



# SYNTAX, seguimiento a cinco años: gramática y sintaxis de la revascularización coronaria

Dr. Armando V. Mena Durán

10 de abril de 2013

Se trata del corolario del probablemente más importante ensayo comparativo de cirugía de *bypass* coronario (CABG) frente a intervención percutánea (PCI) en enfermedad de tres vasos y vaso principal de la coronaria izquierda.

Previamente los autores de este estudio habían mostrado, tras un año de seguimiento, tasas similares de muerte e infarto de miocardio en ambos procedimientos, pero más ACVs en los pacientes tratados con CABG y repetición de procedimientos de revascularización percutánea tras PCI. Ahora presentan los resultados finales tras cinco años de seguimiento.

En este estudio se presentan los resultados a cinco años del ensayo SYNTAX, que compara la cirugía de *bypass* coronario con la intervención coronaria percutánea, en el tratamiento de pacientes diagnosticados de enfermedad de vaso principal de la coronaria izquierda o enfermedad de tres vasos para confirmar los hallazgos a uno y tres años. El ensayo clínico aleatorizado SYNTAX de registros anidados tuvo lugar en 85 centros de los Estados Unidos y Europa.

Un cirujano cardíaco y un cardiólogo intervencionista de cada centro valoraron aquellos pacientes consecutivos con enfermedad de tres vasos de novo o enfermedad de vaso principal de la coronaria izquierda para determinar si eran subsidiarios de los tratamientos propuestos. Los pacientes subsidiarios para cualquiera de dichos tratamientos eran asignados aleatoriamente (1:1) por un sistema de contestador automático bien a recibir PCI con stent fármacoactivo de paclitaxel de primera generación o a CABG. Los pacientes subsidiarios solo de alguno de los tratamientos fueron incluidos en el registro correspondiente.

Se analizó la tasa compuesta de eventos graves adversos cardíacos y cerebrovasculares (MACCE) tras cinco años de seguimiento mediante curvas Kaplan-Meier por intención de tratar. 1.800 pacientes fueron asignados aleatoriamente: 897 a CABG y 903 a PCI.

Entre los pacientes asignados a CABG se dieron más retiradas de consentimiento que en aquellos asignados a PCI (50 vs. 11).

Tras un seguimiento de cinco años, las estimaciones de la curva Kaplan-Meier estimaron que la tasa de MACCE fue del 26,9% en el grupo CABG frente a un 37,3% en el grupo PCI ( $p < 0,0001$ ). Las estimaciones para la tasa de infarto y revascularización repetida fueron significativamente mayores en el grupo PCI frente a CABG (9,7% vs. 3,8%;  $p < 0,0001$ , y 25,9% vs. 13,7%;  $p < 0,0001$ , respectivamente. La tasa de cualquier causa de muerte no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos (11,4% para el grupo de CABG y 13,9% en el grupo de PCI;  $p = 0,10$ ) ni así la de ACV (3,7% vs. 2,4%,  $p = 0,09$ ). El 28,6% de los pacientes del grupo de CABG con sistema de puntuación SYNTAX bajo presentaron un evento MACCE frente al 32,1% de los pacientes del grupo PCI ( $p = 0,43$ ) y en el caso de afectación de vaso principal de la coronaria izquierda, el 31% de los pacientes del grupo CABG presentaron MACCE frente al 36,9% del grupo PCI ( $p = 0,12$ ). Sin embargo, en pacientes con puntuación intermedia o alta del SYNTAX, los eventos MACCE eran superiores en el grupo PCI (para puntuaciones intermedias, 25,8% en CABG frente a 36,0% en PCIs;  $p = 0,008$ ; puntuaciones altas, 26,8% frente a 44%;  $p < 0,0001$ ).

El tratamiento de elección de los pacientes con lesiones coronarias complejas (puntuación SYNTAX intermedia o alta) debe continuar siendo CABG. Para pacientes con patología menos compleja (puntuación SYNTAX baja) o vaso principal de la coronaria izquierda (con puntuación SYNTAX baja o intermedia), la PCI es una alternativa aceptable.

Todos los pacientes con enfermedad multivaso compleja deben ser evaluados y discutidos por cirujano cardíaco y cardiólogo intervencionista para alcanzar un consenso para su tratamiento óptimo.

## Comentario

Existe una norma no escrita en los tratados de Medicina, y menos aún de Estadística, que parece otorgar un nivel superior dentro de la medicina basada en la evidencia a cualquier resultado proveniente de ensayos clínicos aleatorizados si estos alcanzan esa pretendida mayoría de edad que son los cinco años de seguimiento. Ahora le toca el turno al ensayo SYNTAX. El ensayo clínico más importante publicado hasta la fecha que compara CABG frente a PCI permite mostrar los méritos relativos que el procedimiento CABG ofrece particularmente en el tercil superior del sistema de puntuación SYNTAX, lo que ya se veía en el seguimiento a un año, y ahora en el grupo de puntuación intermedio.

Los méritos del ensayo SYNTAX son enormes y, si se me permite la expresión, valientes. Por una parte, evita sesgos de selección de otros ensayos al randomizar 1.800 pacientes con enfermedad coronaria grave (multivaso o con afectación de vaso principal de la coronaria izquierda). Por otra parte, zanja la controversia entre CABG y PCI respecto a la supervivencia (muerte de etiología cardíaca 5,3% frente 9,0%;  $p = 0,003$ ); y eventos MACCE a largo plazo (26,9% frente 37,3%;  $p < 0,0001$ ; infarto de miocardio 3,8% frente 9,7%;  $p < 0,0001$ ). Un dato muy interesante es que la tasa de ACVs no fue mayor, de forma estadísticamente significativa, en el grupo CABG frente a PCI (3,7% frente 2,4%;  $p = 0,09$ ) o la no diferencia, englobadas todas las causas de muerte, entre CABG y PCI (11,4% frente a 13,9%;  $p = 0,10$ ).

El análisis, según los grupos de riesgo del sistema de puntuación SYNTAX, también indica de forma inequívoca los beneficios que el procedimiento CABG tiene en el grupo con enfermedad coronaria severa en mortalidad (CABG 11,4% vs. PCI 19,2%;  $p = 0,005$ ), infarto de miocardio (3,9% frente 10,1%;  $p = 0,004$ ) y revascularización repetida (12,1% vs. 30,9%;  $p < 0,0001$ ). Aunque la afectación aislada del vaso principal de la coronaria izquierda parece obtener un menor beneficio del procedimiento CABG frente a la enfermedad de tres vasos en eventos MACCE (31,0% frente 36,9%;  $p = 0,12$ ), el seguimiento a cinco años sí muestra la superioridad de CABG si englobamos todas las formas de enfermedad coronaria. Como el ensayo FREEDOM, SYNTAX también analiza el problemático grupo de los pacientes con diabetes siendo la ocurrencia de eventos MACCE más frecuente en el grupo PCI (46,5%) frente a CABG (29%) ( $p = 0,0002$ ).

Aunque estamos ante probablemente el más sistemático y persuasivo de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha comparando CABG frente a PCI, sí me gustaría señalar que presenta algunas limitaciones como el grupo de pacientes ( $N=1.275$ ; 40%) que no pudieron ser aleatorizados al ser considerados enfermedad multivaso 'demasiado' compleja para PCI o de alto riesgo para CABG, así como la carencia de algunos datos biológicos como la incidencia de resistencia a AAS o a tienopiridinas en los pacientes incluidos y durante su seguimiento.

En resumen, estos resultados confirman y reafirman los hallazgos ya publicados de este ensayo emblemático. Es tarea de todos que estas nuevas reglas sintácticas y gramáticas de la revascularización coronaria beneficien a más pacientes porque les ofrezcamos un tratamiento óptimo, solo fruto de la estrecha colaboración de cardiólogos intervencionistas y cirujanos cardíacos.

---

## Referencia

Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Three-Vessel Disease and Left Main Coronary Disease: 5-year Follow-up of the Randomised, Clinical SYNTAX Trial

- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW.
- Lancet. 2013 Feb 23; 381(9867):629-633.

## Web Cardiología hoy

SYNTAX, seguimiento a 5 años: gramática y sintaxis de la revascularización coronaria

# Levosimendán en la IC descompensada agudamente. Publicación tardía del REVIVE

Dr. Rafael Vidal Pérez

12 de abril de 2013

Publicación, siete años después de finalizado el estudio, de los dos ensayos que evaluaban la eficacia y la seguridad del levosimendán, un fármaco inotrópico positivo con efectos vasodilatadores, dado por vía intravenosa a pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada agudamente (ICDA).

La metodología planteada fue la siguiente: se realizaron dos ensayos secuenciales conocidos como REVIVE (*Randomized Evaluation of Intravenous LeVosimendan Efficacy*) I y II, el primero para desarrollar una nueva medida de eficacia (medida de péptido natriurético) en 100 pacientes, y el segundo para usar esta medida para evaluar levosimendán en unos 600 pacientes más. Los pacientes ingresados con ICDA recibían placebo o levosimendán intravenoso para 24 horas añadido al tratamiento estándar. El objetivo primario fue un compuesto que evaluaba los cambios en el estado clínico durante los cinco primeros días tras la aleatorización.

Se comunican los siguientes resultados: en el ensayo de 600 pacientes, más pacientes de los que recibían levosimendán respecto a placebo (58 vs. 44) mejoraban en todos los tres momentos temporales pre-especificados (6h, 24h, y 5 días), mientras que menos pacientes bajo levosimendán (58 vs. 82) experimentaron empeoramiento clínico ( $p = 0,015$  para la diferencia entre grupos). Estas diferencias fueron aparentes, a pesar de que hubo una más frecuente intensificación de la terapia adyuvante en el grupo placebo (79 vs. 45 pacientes). Las mejorías en la valoración del propio estado por el paciente y la disminución en los niveles del péptido natriurético tipo-B persistieron durante 5 días y se asociaron con una duración de estancia reducida ( $p = 0,009$ ). Similares hallazgos estaban presentes en el ensayo piloto con 100 pacientes. Levosimendán se ha asociado con mayor frecuencia de hipotensión y arritmias cardíacas durante el periodo de infusión, así como un riesgo de muerte numéricamente más alto a lo largo de los dos ensayos (49 de 350 en el régimen de levosimendán vs. 40 de 350 en el régimen de placebo a los 90 días,  $p = 0,29$ ).

Ante estos hallazgos los autores concluyeron que en pacientes con ICDA, el levosimendán intravenoso proporciona un alivio sintomático duradero y rápido. En la forma en que se dosificó en este ensayo, el levosimendán se ha asociado con un riesgo incrementado de episodios adversos cardiovasculares.

## Comentario

Más de un millón de personas son hospitalizadas en Estados Unidos para el tratamiento de la ICDA cada año, pero el manejo óptimo de estos pacientes no ha sido definido. Los pacientes generalmente reciben de forma inmediata tratamiento intravenoso con uno o más fármacos incluyendo diuréticos, vasodilatadores periféricos y/o inotropos positivos, los cuales pueden producir mejorías rápidas de las variables hemodinámicas. Sin embargo, no está claro que estos efectos hemodinámicos se traduzcan en beneficios clínicos.

Muchos fármacos que mejoran el gasto cardiaco y disminuyen las presiones de llenado cardiacas no han demostrado que esto produzca beneficios sintomáticos o mejore el pronóstico. Esta aparente disociación entre los efectos hemodinámicos y sintomáticos de los fármacos intravenosos pudiera parcialmente reflejar las dificultades inherentes al diseño, ejecución, y análisis de ensayos clínicos en estos pacientes agudamente enfermos. Este hallazgo ha venido ocurriendo con cada inotropo positivo valorado.

Primero que todo debemos informar al lector que por fin se publican estos resultados por todos conocidos, tras 7 años de silencio. Esto ya es un dato que debemos tener en cuenta. La explicación del mal resultado a pesar de la mejoría sintomática que se apunta en el propio artículo es la siguiente: los hallazgos en cuanto a mortalidad en REVIVE pueden deberse a una respuesta cardiocirculatoria excesiva, que puede haber sido desencadenada por las interacciones farmacológicas entre diferentes agentes con efectos potencialmente sinérgicos (en el estudio se podían asociar dobutamina, nitroglicerina, nesiritide e incluso milrinona tras 24h) en pacientes con presión arterial sistólica baja antes del tratamiento. Otro de los motivos que los autores proponen es la probabilidad de que tales interacciones podrían haberse incrementado por el uso de la dosis de carga de levosimendán, una aproximación que actualmente no se utiliza en la práctica clínica habitual.

No quiero dejar de recomendar la lectura del editorial que acompaña al artículo que no puedo calificar con otro adjetivo que demoledor y con una gran carga moral acompañante, realizado por Robert M. Califf y titulado "mejor tarde que nunca", donde

se enumeran las razones de porqué todo ensayo clínico debe ser publicado sea cual sea su resultado una vez finalizado.

---

## Referencia

[Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure](#)

- Milton Packer, Wilson Colucci, Lloyd Fisher, Barry M. Massie, John R. Teerlink, James Young, Robert J. Padley, Roopal Thakkar, Leticia Delgado-Herrera, Jeffrey Salton, Chris Garratt, Bidan Huang, Toni Sarapohja, for the REVIVE Heart Failure Study Group.
- JCHF. 2013; 1(2):103-111.

[Clinical Trial Registration](#)

- Unique identifier: NCT00048425.
- Investigadores del estudio REVIVE.

## Web Cardiología hoy

[Levosimendán en la IC descompensada agudamente. Publicación tardía del REVIVE](#)

# Manejo de la taquicardia ventricular en una unidad especializada: resultados a largo plazo tras ablación

Dr. Tomás Datino Romaniega

15 de abril de 2013

Estudio en el que se analizan los resultados a largo plazo de la ablación de taquicardias ventriculares (TV) en una unidad especializada.

La ablación con catéter tiene un papel relevante en el tratamiento de la taquicardia ventricular recurrente, sobre todo en la disminución de recurrencias y mejora de la calidad de vida. Los datos acerca de los efectos de la ablación con catéter en la supervivencia siguen siendo controvertidos. En este estudio se presenta la serie más amplia de ablación de TV con cardiopatía estructural en un solo centro, dentro un modelo multidisciplinario, con disponibilidad de estudio electrofisiológico con anestesiista las 24 horas.

En este estudio publican la experiencia de un solo centro en Milán, en el que desde 2007 disponen de una unidad de TV (UTV) que consiste en atender clínicamente a los pacientes y decidir la urgencia de la ablación en base a diversos criterios. Disponen de alerta 24 horas, realizando el estudio electrofisiológico en el momento que sea preciso, disponiendo de anestesia general en todos los casos. El abordaje inicial es endocárdico en la cardiopatía isquémica (epicárdico en recurrencia) y mixto (endo-epi) en el resto. Fue quirúrgico si había cirugía programada o si fallaron los abordajes percutáneos. El éxito agudo se valoró con protocolo de estimulación ventricular (hasta 4 extra-estímulos) al final de procedimiento, siendo clasificados los pacientes en tres grupos: A sin inducción de TV, B con inducción de TV no clínica y C con inducción de TV clínica.

Presentan los resultados de 616 pacientes consecutivos (548 varones, edad media 61 años), con TV asociada a cicatriz (9% en TV incesante, 25% tormenta eléctrica, y 66% tenían TV recurrente), realizándose ablación en 528 pacientes (634 procedimientos). Un 63% de las TV eran bien toleradas. La estancia hospitalaria media fue de  $15 \pm 10$  días. Se produjo recidiva intrahospitalaria de la TV en 96 pacientes (18%).



Entre los 482 en los que se pudo realizar estimulación ventricular programada después de el último procedimiento de ablación, 371 pacientes (77%) se clasificaron como clase A, clase B en el 12%, y clase C en el 11%. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, la TV recurrió en 164 (34%) pacientes. Se documentó recurrencia de TV en el 29% de los casos de clase A, frente al 40% de los pacientes clasificados como clase B y el 67% con clase C ( $p < 0,001$ ).

La incidencia de la mortalidad cardiaca fue menor en los pacientes de clase A que en los de clase B y clase C (8,4% vs. 18,5% vs. 22%, respectivamente;  $p = 0,002$ ). En el análisis multivariado, la inducibilidad de la TV clínica tras la ablación se asoció de forma independiente a la vez con la recurrencia de TV (razón de riesgo, 4,030;  $p < 0,001$ ) y con la mortalidad cardiaca (HR 2,099;  $p = 0,04$ ).

Con estos resultados, los autores concluyen que la ablación con catéter reduce la recurrencia de TV, y la hospitalización, mejorando la supervivencia en una cohorte de pacientes con TV. Por lo tanto, podría ser propuesto como tratamiento de elección para los casos de TV, incluso en pacientes con enfermedad cardiaca avanzada y comorbilidades severas.

## Comentario

En pacientes con TV y cardiopatía estructural, el desfibrilador implantable (DAI) proporciona una protección significativa contra el riesgo de muerte súbita; sin embargo, es una intervención paliativa, que no impide la recurrencia de arritmias, que ha demostrado ser un predictor independiente de la mortalidad. Por tanto, es importante el desarrollo de una estrategia que trate el proceso y evite las recurrencias. Ahí es donde cobra valor la ablación de TVs. Se trata de uno de los procedimientos más difíciles y complejos de la Cardiología Intervencionista, ya que requiere importante conocimiento en técnicas de imagen para programar adecuadamente el procedimiento, y la capacidad de realizar técnicas tales como cartografía electro-anatómica, y, en casos seleccionados, el abordaje percutáneo del espacio pericárdico. Si bien ha demostrado, en manos experimentadas, reducir las recurrencias, los datos sobre la reducción de mortalidad son contradictorios, principalmente porque los diseños de los estudios con tamaños muestrales pequeños no permitían estudiar esta variable. En el presente estudio, con un gran tamaño muestral, se objetiva que la ablación eficaz, sin reinducción de la TV clínica, es capaz de aumentar la supervivencia.

En un editorial acompañante al artículo, Roderick Tung y Kalyanam Shivkumar, comentan que, el trabajo actual ejemplifica el potencial valor de un enfoque de equipo en el manejo de ciertos pacientes en las Unidades de Cardiología. También es un importante recordatorio de que, aunque el entrenamiento especializado en electrofisiología requiere formación en la realización de la propia técnica de ablación, no debe olvidarse que los pacientes deben ser manejados por un equipo de médicos, no solo el grupo responsable de la TV.

Como comentario personal, considero que en el momento actual no es fácil extrapolar estos resultados a nuestro entorno. Existen laboratorios de electrofisiología que realizan esta técnica compleja a día de hoy con excelentes resultados, pero no poseen el volumen suficiente de casos por diversas razones. Principalmente la escasa indicación del procedimiento por otros médicos, peros, sobre todo, por la gran dispersión de los pacientes, sin que se hayan establecido centros de referencia a los que derivar este tipo de casos.

---

## Referencia

[Management of Ventricular Tachycardia in the Setting of a Dedicated Unit for the Treatment of Complex Ventricular Arrhythmias: Long-Term Outcome After Ablation](#)

- Paolo Della Bella, Francesca Baratto, Dimitris Tsiachris, Nicola Trevisi, Pasquale Vergara, Caterina Bisceglia, Francesco Petracca, Corrado Carbucicchio, Stefano Benussi, Francesco Maisano, Ottavio Alfieri, Federico Pappalardo, Alberto Zangrillo, Giuseppe Maccabelli.
- Circulation. 2013; 127:1359-1368.

## Web Cardiología hoy

[Manejo de la taquicardia ventricular en una unidad especializada: resultados a largo plazo tras ablación](#)

# Cambio de prasugrel a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo

Dra. Eva Rumiz González

17 de abril de 2013

El objetivo de este estudio fue valorar las consecuencias clínicas a corto plazo y de inhibición plaquetaria que supone el cambio de prasugrel a clopidogrel en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA).

Para ello se incluyeron a aquellos pacientes ingresados por un SCA que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea y que iniciaron tratamiento con prasugrel 10 mg. Todos ellos fueron sometidos a un estudio de reactividad plaquetaria a los 15 días de recibir el alta hospitalaria. La decisión de cambio a clopidogrel fue realizada por el médico responsable. El objetivo primario fue la variación en la tasa de reactividad plaquetar tanto alta ( $>208$  unidades reacción P2Y12 (URP) como baja ( $<30$  URP), antes y después del cambio a clopidogrel evaluada mediante el sistema VerfyNow P2Y12.

Se incluyeron finalmente 300 pacientes, un tercio eran pacientes que habían sufrido un infarto con elevación del segmento ST y el  $27,6 \pm 44,8$  eran diabéticos. 31 pacientes (10,3%) fueron cambiados a clopidogrel tras la primera visita, estos fueron significativamente más ancianos y con menor peso corporal, con una tendencia aunque no significativa a mayor número de diabéticos y dislipémicos. El cambio de prasugrel a clopidogrel aumentó en 10 veces la reactividad plaquetar medida en URP ( $14,23 \pm 22$  vs.  $155,0 \pm 87$ ). En cuanto a eventos clínicos durante un seguimiento corto de un mes, no se observó ningún evento isquémico ni hemorrágico mayor en el total de los pacientes.

## Comentario

Este estudio muestra un problema creciente con el uso de los nuevos antiagregantes plaquetarios: la posible necesidad de un cambio en el régimen antiagregante. Sin embargo, echamos de menos datos importantes como la existencia o no de pretratamiento con dosis de carga (60 mg de prasugrel) y, sobre todo, la razón del

cambio a clopidogrel un aspecto que considero fundamental, sobre todo en aquel subgrupo de pacientes con más riesgo.

En este estudio la decisión de cambio fue tomada por el médico responsable, pero desconocemos la causa, quizás sea debido a algún problema hemorrágico o únicamente a un exceso de riesgo. Otro dato importante, y aunque no es el objetivo principal, es que el aumento de agregabilidad plaquetario asociado al cambio no se traduce en un aumento de los eventos isquémicos, por lo que sería importantísimo un seguimiento a largo plazo que es lo que realmente tiene impacto pronóstico.

---

## Referencia

[Switching Acute Coronary Síndrome Patients From Prasugrel to Clopidogrel](#)

- Mathieu Kerneis, Johanne Silvain, Jérémie Abtan, Guillaume Cayla, Stephen A. O'Connor, Olivier Barthélémy, Jean-Baptiste Vignalou, Farzin Beygui, Delphine Brugier, Réjane Martin, Jean-Philippe Collet, Gilles Montalescot.
- J Am Coll Cardiol Intv. 2013; 6(2):158-165.

## Web Cardiología hoy

[Cambio de prasugrel a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo](#)

# Valor pronóstico de la troponina I ultrasensible en la cardiopatía isquémica estable

Dr. Rafael Vidal Pérez

19 de abril de 2013

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de los niveles de troponina cardiaca I, medidas con el nuevo ensayo de alta sensibilidad, en pacientes de bajo riesgo con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable y contrastar sus determinantes y méritos pronósticos con la troponina cardiaca T de alta sensibilidad (hs-TnT).

Este estudio nace del siguiente conocimiento a probar: que los nuevos ensayos de troponina I de alta sensibilidad permitan encontrar una asociación de los niveles de troponina con el pronóstico en pacientes con EAC estable.

La metodología empleada fue la siguiente: medida basal de los niveles de troponina I de alta sensibilidad (hs-TnI) en 3.623 pacientes con EAC estable y función sistólica conservada reclutados dentro del ensayo PEACE (*Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy*).

Se comunicaron los siguientes resultados: en total, 98,5% de los pacientes tenía concentraciones de hs-TnI mayores de los niveles de detección (1,2 pg/ml). Los niveles de hs-TnI se correlacionaron moderadamente con los de hs-TnT ( $r = 0,44$ ) y los de NT-proBNP ( $r = 0,39$ ) pero solo débilmente con la edad ( $r = 0,17$ ) y la tasa de filtrado glomerular estimada ( $r = -0,11$ ). Durante la mediana del periodo de seguimiento, 5,2 años, 203 pacientes murieron de causas cardiovasculares o fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca, y 209 pacientes sufrieron infartos de miocardio no mortales. En los análisis ajustando por los marcadores convencionales de riesgo, NT-proBNP, y los niveles de hs-TnT, hs-TnI en el cuarto cuartil respecto a los 3 cuartiles menores se asociaron con la incidencia de muerte cardiovascular o insuficiencia cardiaca (*hazard ratio*: 1,88; intervalo de confianza 95%: 1,33-2,66;  $p < 0,001$ ). Hubo una diferencia significativa, aunque débil asociación con el infarto de miocardio no mortal (*hazard ratio*: 1,44; intervalo de confianza 95%: 1,03-2,01;  $p = 0,031$ ). En los mismos modelos, las concentraciones de hs-TnT se asociaron con la incidencia de muerte cardiovascular o insuficiencia cardiaca pero no con el infarto de miocardio.

Ante estos resultados los autores concluyeron que los pacientes con EAC estable, las concentraciones de hs-TnI se asociaron con el riesgo cardiovascular independientemente de los marcadores de riesgo concencionales y la hs-TnT.

## Comentario

Aunque las mediciones de TnIc y TnTc convencionales se han usado comúnmente para proporcionar información diagnóstica en síndromes coronarios agudos, estudios recientes comparando el valor diagnóstico de los análisis altamente sensibles de TnIc y TnTc han revelado interesantes diferencias con potenciales implicaciones clínicas. Además, en la isquemia aguda existen estudios que han mostrado efectos diferenciales en la liberación de TnIc y TnTc.

Datos recientes de sujetos asintomáticos con alto riesgo de eventos ateroscleróticos sugieren que la TnIc proporciona información independiente en relación con el riesgo de futuro infarto agudo de miocardio, mientras que en otro estudio, la asociación entre TnTc y el riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con EAC estable fue débil y no significativa tras los ajuste con los factores de confusión. Todas estas observaciones de forma conjunta, nos sugieren que los factores que pueden influenciar los bajos niveles de elevaciones crónicas de troponina pueden diferir entre TnTc y TnIc. Si las potenciales diferencias en la liberación crónica de troponina y los patrones de degradación tienen unas consecuencias pronósticas es algo todavía desconocido. Si además la TnIc proporciona información pronóstica complementaria a la TnTc en pacientes con EAC estable que no había sido evaluado hasta la realización de este estudio.

En el *abstract* se menciona que muchos pacientes tienen niveles elevados, pero debemos puntualizar que son niveles detectables, ahora que en cuanto a valores anormales no fue lo mismo, así un menor número de pacientes tenía concentraciones elevadas de hs-TnI por encima del percentil 99 específico del sexo para la población general (2,9%) respecto a la observada para hs-TnT (10,9%).

Es un trabajo con importantes fortalezas como el gran tamaño muestral, seguimiento a largo plazo y gran número de *endpoints*, así como el modelo de investigación prospectivo observacional. La mayor limitación es que no se puede excluir la posibilidad de que parte de las diferencias observadas son debidas no a diferentes características biológicas de TnIc y TnTc, sino a diferencias analíticas respecto a los ensayos.

Omland refiere en una entrevista que no recomienda esta determinación de hs-TnI de forma rutinaria en estos pacientes estables porque como muy bien afirma "aún no sabemos si es posible modificar el riesgo de pacientes con concentraciones elevadas". Este es un problema típico de asociar marcadores elevados a pronóstico cuando no existe un tratamiento que actúe sobre el marcador ya que no se conoce la fisiopatología claramente. Los autores afirman que es un potente indicador pronóstico, y que probablemente intenten seguir a los pacientes del grupo de alto riesgo para evaluar de forma seriada si reducciones en niveles de troponina I se reflejan en disminución del riesgo, pero que no recomendarían un uso generalizado.

Quizás el hallazgo a destacar es el valor pronóstico adicional de la troponina I añadido a la información de troponina T en pacientes con EAC estables, ahora bien, el motivo por el cual sucede precisa mucho más estudio y algunas razones de esa diferencia se aportan en el artículo, como que tanto hs-TnI y hs-TnT son marcadores de daño miocárdico subclínico y que sus diferencias sutiles pueden reflejar diferente etiología del daño miocárdico y unos mecanismos de eliminación de marcadores de la circulación distintos.

---

## Referencia

[Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured With a Highly Sensitive Assay in Patients With Stable Coronary Artery Disease](#)

- Torbjørn Omland; Marc A. Pfeffer; Scott D. Solomon; James A. de Lemos; Helge Røsjø; J rat Šaltyt Benth; Aldo Maggioni; Michael J. Domanski; Jean L. Rouleau; Marc S. Sabatine; Eugene Braunwald.
- J Am Coll Cardiol 2013;61:1240-1249.

[Clinical Trial Registration](#)

- Unique identifier: NCT00000558.
- Investigadores del estudio PEACE (Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy).

## Web Cardiología hoy

[Valor pronóstico de la troponina I ultrasensible en la cardiopatía isquémica estable](#)

# CHADS2 = 1: ¿anticoagulamos?

Dra. Ana Rodríguez-Argüeso

22 de abril de 2013

Subanálisis de los estudios AVERROES y ACTIVE, que evalúa la capacidad de identificar pacientes que se beneficiarían del tratamiento antitrombótico cuando la puntuación del CHADS2 no es concluyente.

Es de sobra conocido el riesgo tromboembólico inherente a la arritmia cardiaca conocida como fibrilación auricular. El tratamiento de esta alteración del ritmo se ha basado clásicamente en la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, y la antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS), disminuyendo el riesgo de ictus un 64% y un 19% respectivamente. Para decantarnos por uno u otro tratamiento hemos de balancear el beneficio obtenido con la terapia, frente al riesgo de aumento de sangrados que conlleva. Hasta hace unos años, el uso del score CHADS2, ayudaba eficientemente a la clasificación de pacientes potencialmente beneficiarios de tratamiento anticoagulante debido a los factores de riesgo que presentaban (con un valor de un punto: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, DM, y puntuando dos: ictus previo/AIT).

Si bien todas las guías recomiendan el uso de antagonistas de la vitamina K en pacientes con un CHADS2  $\geq 2$ , queda un terreno sombrío de incertidumbre sobre el manejo de los pacientes que presentan un resultado de uno en la puntuación de riesgo. Para ello fue diseñada la escala CHA2DS2-VASC, que trata de arrojar algo de luz sobre ese resultado de peso incierto a la hora de decidir si anticoagular una fibrilación auricular. Este nuevo score, validado en diversas cohortes, demostró ofrecer una ayuda modesta pero significativa a la hora de discriminar el riesgo de ictus cuando el CHADS2 presentaba la unidad como valor. Esta nueva escala incluye tres factores de riesgo adicionales: edad entre 64-74, sexo femenino y enfermedad vascular (infarto previo de miocardio/enfermedad arterial periférica).

Por tanto, el objetivo de este estudio es determinar la capacidad del nuevo score CHA2DS2-VASC para discriminar entre los pacientes con un CHADS2 de uno, aquellos con riesgo de ictus frente a los que no se beneficiarían del tratamiento anticoagulante.



Para ello se seleccionaron pacientes en fibrilación auricular y un CHADS2 de uno que estaban siendo tratados con doble o simple antiagregación (ninguno de los pacientes no anticoagulados estaba sin antiagregantes por praxis ética). Todos los sujetos a estudio fueron obtenidos de los estudios AVERROES, ACTIVE-W y ACTIVE-A, siendo incluidos aquellos con FA documentada en el momento de estudio o en los seis meses previos y que además presentaban uno de los factores de riesgo de ictus (ictus/AIT previo, edad  $\geq 75$ , HTA, DM, EAP documentada o FEVI  $\leq 35-45\%$ ). Los criterios de exclusión fueron: indicación de terapia con AVK (prótesis valvular mecánica), indicación de tratamiento con clopidogrel (implantación reciente de *stents* coronarios), enfermedad valvular quirúrgica o elevado riesgo de sangrado.

## Comentario

El mayor valor de este estudio es ser el primero en demostrar el potencial discriminativo del CHA2DS2-VASC a la hora de anticoagular una fibrilación auricular en aquellos pacientes sin clara indicación. Estudios previos habían realizado análisis en muestras de sujetos con un amplio rango de riesgo de ictus, incluidos aquellos con clara indicación de anticoagular, por lo que el potencial valor aportado por el uso de esta escala no conllevaría ningún cambio en la actitud terapéutica.

Los resultados demuestran que esta escala permite discriminar un subgrupo de pacientes con un riesgo de ictus realmente bajo (1%/año) del resto.

Según los análisis realizados, se observó que el uso de la nueva escala reclasificó un 26% de pacientes a un grupo bajo riesgo, pudiendo ser tratados con AAS en lugar de ser anticoagulados. En contraposición, pacientes con un CHADS2 de uno que podrían ser tratados tan solo con AAS, fueron reclasificados a alto riesgo (74%) pasando a ser subsidiarios de tratamiento con AVK.

El punto más fuerte de este análisis radica en aportar claridad sobre el tratamiento más indicado en aquellos pacientes para los que las actuales guías ofrecen recomendaciones contradictorias o no determinantes.

En conclusión, el score CHA2DS2-VASC reclasificaría un 26% de pacientes con un CHADS2 de uno, a un grupo de menor riesgo de ictus (1%), demasiado bajo como para beneficiarse del tratamiento con fármacos anticoagulantes.

---

## Referencia

The CHA2DS2-VASc Score Identifies Those Patients With Atrial Fibrillation and a CHADS2 Score of 1 Who Are Unlikely to Benefit from Oral Anticoagulant Therapy

- Michiel Coppens, John W. Eikelboom, Robert G. Hart, Salim Yusuf, Gregory Y.H. Lip, Paul Dorian, Olga Shestakovska and Stuart J. Connolly.
- Eur Heart J (2013) 34 (3): 170-176.

## Web Cardiología hoy

CHADS2 = 1: ¿anticoagulamos?

# Utilizar dosis altas de estatinas se asocia a una mayor probabilidad de ingreso por insuficiencia renal aguda

Dra. Ana María Peset Cubero

24 de abril de 2013

Estudio de cohortes realizado a partir de datos administrativos que tiene como objetivo averiguar la relación que existe entre la dosis de estatinas utilizada y el fallo renal agudo.

Este es un estudio multicéntrico (en su mayoría centros de Canadá, pero también participan Reino Unido y Estados Unidos) retrospectivo y observacional, que utiliza datos obtenidos a partir de la red CNODES (*Canadian Network for Observational Drug Effect Studies*), y los transforma en un estudio de casos-controles. Se incluyeron un total de 2.067.639 pacientes con edad >40 años, con tratamiento de estatina de reciente instauración y con la premisa de no haber tomado otro tratamiento hipolipemiante y/o niacina en los 12 meses previos a la inclusión. La relación de casos de hospitalización por insuficiencia renal aguda y controles fue de 1:10. Se consideraron estatinas de alta potencia a la rosuvastatina  $\geq 10$  mg, atorvastatina  $\geq 20$  mg y a la simvastatina  $\geq 40$  mg, y el resto de tratamientos con estatinas fueron englobados como de baja potencia. Estos dos grupos (estatinas baja y alta potencia) se subdividieron a su vez en otros dos, dependiendo de si existía enfermedad renal crónica (ERC) o no.

El principal objetivo fue establecer la relación entre los ingresos hospitalarios por insuficiencia renal aguda (IRA) y la dosis de estatina utilizada. De los más de 2 millones de pacientes en tratamiento con estatinas (2.008.003 sin y 596.236 con ERC previa), en los 120 días iniciales de tratamiento se contabilizaron 4.691 hospitalizaciones en grupo sin ERC conocida y 1.896 en el grupo de ERC. En el grupo sin ERC, los pacientes con estatinas de alta potencia (34%) tuvieron más probabilidad de ser ingresados por IRA (*fixed effect rate ratio* 1,34, 95% intervalo de confianza 1,25 a 1,43). En los pacientes con estatinas de alta potencia y ERC establecida, en cambio, no se observó un aumento significativo en la hospitalización (1,10, 0,99 a 1,23). Estos hallazgos fueron similares en todos los centros participantes.

Los autores concluyen que el uso de estatinas de alta potencia se asocia a un aumento de fallo renal agudo en el momento del ingreso hospitalario, si se compara con el uso de otras estatinas, y este efecto parece ser más llamativo dentro de los primeros 120 días de tratamiento.

## Comentario

Está demostrado que el uso de estatinas tiene efectos muy beneficiosos en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. La tendencia en los últimos años ha sido la de utilizar estatinas de mayor potencia y a dosis más altas, y las recomendaciones de los expertos no dejan de insistir en perseguir cifras objetivo de colesterol LDL cada vez más bajas. Este estudio pretende averiguar el precio que estamos pagando en cuanto a daño renal se refiere con esta actitud.

¿Merece realmente la pena utilizar las estatinas más potentes de una forma generalizada? En el estudio JUPITER, comparado con placebo, la dosis de 20 mg de rosuvastatina se asoció a un incremento no significativo de fallo renal agudo. En un metaanálisis que englobó a más de dos millones de pacientes en tratamiento con estatinas se observó un aumento del 50% en el riesgo de presentar IRA, con la evidencia de un mayor riesgo dentro del primer año de tratamiento y con una clara relación dosis-efecto. Pero realmente no existe una clara demostración de que el tratamiento con estatinas produzca efectos adversos importantes a nivel renal.

Este estudio es el primero publicado a partir de los datos recogidos por la Red CNODES (*Canadian Drug Safety and Effectiveness Network*), administrada por el sistema de salud público de Canadá. Es un estudio del que no se pueden extraer grandes recomendaciones, ya que utiliza datos observacionales en la población que nos pueden llevar a asociaciones y conclusiones erróneas (aquellos pacientes a los que se prescriben estatinas de gran potencia son seguramente aquellos con una patología cardiovascular de mayor gravedad y, por tanto, son aquellos que van a tener más probabilidad de reingreso y de presentar complicaciones). Sin embargo, sí nos puede dejar un mensaje útil: el riesgo de presentar fracaso renal, aunque es bajo existe, y el riesgo es más probable si utilizamos fármacos de gran potencia, y esto no lo debemos obviar en el momento en que vayamos a prescribir una estatina por primera vez a uno de nuestros pacientes.

---

## Referencia

Use of High Potency Statins and Rates of Admission for Acute Kidney Injury: Multicenter, Retrospective Observational Analysis of Administrative Databases

- Colin R. Dormuth, Brenda R Hemmelgarn, J Michael Paterson, Matthew T James, Gary F Teare, Colette B Raymond, Jean-Philippe Lafrance, Adrian Levy, Amit X Garg, Pierre Ernst.
- BMJ 2013; 346:f880.

## Web Cardiología hoy

Utilizar dosis altas de estatinas se asocia a una mayor probabilidad de ingreso por insuficiencia renal aguda

# Hallazgos de la coronariografía no invasiva en hipercolesterolemia familiar heterocigota asintomática

Dr. Rafael Vidal Pérez

26 de abril de 2013

Evaluación de la prevalencia y magnitud de la enfermedad coronaria subclínica en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) empleando coronariografía no invasiva por tomografía computarizada para determinar cuál es el perfil clínico y genético de las personas que corren un mayor riesgo de sufrir enfermedad coronaria.

Se parte de la siguiente premisa bien conocida de que la hipercolesterolemia familiar heterocigota puede estar asociada con la enfermedad arterial coronaria (EAC) precoz en pacientes asintomáticos.

Los objetivos que se plantearon los autores de este estudio fueron la evaluación de la prevalencia y magnitud de enfermedad coronaria subclínica en pacientes con HFHe empleando una técnica de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (ACTC), así como determinar el perfil clínico y genético de las personas que corren un mayor riesgo para sufrir EAC.

Para ello se empleó la siguiente metodología: el estudio incluyó a 50 pacientes consecutivos con HFHe diagnosticados, según los criterios del *Dutch Lipid Clinic Network* y un grupo control de 70 sujetos sanos. Los resultados de la ACTC para los pacientes con HFHe se compararon con los del grupo control, que habían sido remitidos para la ACTC como parte de un examen médico preventivo.

En el 82% de los pacientes con HFHe, el ADN fue valorado para mutaciones en el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) utilizando un microarray (Lipochip). La ACTC mostró valores significativamente mayores del score de calcio de Agatston en el grupo de estudio respecto al grupo control (260 vs. 46;  $p = 0,002$ ). La prevalencia de EAC en pacientes con HFHe fue de 48%. Siendo significativas las lesiones en un 26%, implicando principalmente los segmentos proximales de las

arterias coronarias. En el grupo control, la prevalencia de EAC fue de 33% y eran significativas en el 5% ( $p < 0,05$  para prevalencia y severidad de la EAC comparada con los pacientes con HFHe). En aquellos con HFHe, el aumento de la edad, mutaciones en el gen de LDLR en forma de alelos nulos (null alleles- copia mutante de un gen que carece completamente de la función normal de ese gen) y bajos niveles sanguíneos de lipoproteínas de alta densidad en el momento diagnóstico, mostraron una asociación estadísticamente significativa con EAC ( $p < 0,05$ ).

Los autores concluyen que los pacientes con HFHe presentan una mayor prevalencia, extensión y severidad de EAC subclínica respecto a la población general. Una edad aumentada, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, y mutaciones tipo alelo nulo en gen LDLR se relacionaron con la aparición de EAC. Ante estos hallazgos, Vilades y colaboradores, concluyen que la ACTC podría tener un papel importante en forma de técnica de una gran utilidad para la detección de enfermedad coronaria subclínica en pacientes con HFHe.

## Comentario

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) es uno de los trastornos genéticos más comunes en humanos afectando en el mundo a unos 12 millones de personas. Puede representar en torno a 2 millones de casos en Europa, asociándose de forma significativa a una manifestación temprana de morbilidad y mortalidad cardiovascular, conduciendo a una media de 30.000 a 40.000 infartos de miocardio anualmente, generalmente a edades jóvenes (30 a 40 años). Se acepta una prevalencia de un caso cada 500 individuos en la mayoría de las poblaciones, con una frecuencia incrementada donde un efecto de gen fundador está presente, situación que ocurre entre los canadienses de origen francés o los afrikáner.

La HFHe se caracteriza por un C-LDL elevado, normalmente  $>5,2$  mmol/L (200 mg/dL) y, si no se trata, aparece de forma precoz la enfermedad cardiovascular antes de los 50 años en varones y los 60 años en mujeres. Únicamente se diagnostican un 10% de los casos de HFHe, y solo un escaso 25% de los pacientes recibirán tratamiento hipolipemiente, incluso cuando se sabe que dicho tratamiento hipolipemiente disminuye el riesgo cardiovascular entre 10 a 30 años, con un excelente ratio coste/beneficio.

Existen unos criterios para el diagnóstico que se conocen como criterios de *Dutch Lipid Clinic Network*, y que fueron utilizados en este trabajo, que emplean una combinación de varios elementos tales como historia familiar, historia clínica en forma de cuadros

prematurados vasculares (coronarios, cerebrales o vasculares periféricos), nivel de colesterol LDL y datos procedentes de análisis genético, y así establecer la posibilidad real de dicho diagnóstico.

La principal conclusión de este estudio sería que existe una alta prevalencia y severidad para EAC subclínica entre los pacientes con HFHe cuando los estudiamos con coronariografía no invasiva o ACTC, que claramente excede a las tasas que se han comunicado para la población general asintomática. Otro elemento de interés es que se establece por primera vez una correlación entre una determinada mutación y la presencia de EAC en HFHe asintomática.

En estos pacientes hasta ahora se aceptaba la realización de una prueba de esfuerzo convencional como un método subrogado para excluir la presencia EAC, sin embargo, es sabido que en pacientes con alta carga aterosclerótica pero sin lesiones obstructivas, dicha técnica puede fallar en su detección, y ahí es donde la información que proporcionará la ACTC es muy valiosa y útil.

Es interesante el enfoque que plantean los autores de este estudio mediante el empleo de coronariografía no invasiva, aunque discutido, dado que en las guías actuales para pacientes asintomáticos no existe recomendación para este uso sea cual sea el riesgo de base de los pacientes; probablemente en estos momentos ya comience a tener menos detractores por la importante reducción alcanzada en los últimos años (hasta casi un 90% de reducción) en cuanto a la radiación que se recibe con esta técnica diagnóstica, al aplicar técnicas prospectivas para la adquisición de las imágenes.

No se puede negar que existen ciertas limitaciones en el estudio, una es el rango de edad de los pacientes, ya que no incluye especialmente a los más jóvenes (<35 años) que suelen ser los de formas más agresivas y que pueden haber fallecido prematuramente. Otra limitación es la clasificación funcional genética basada en estudios 'in vitro' y por último, y no menos importante, que el análisis de la ACTC tiene algunos problemas conocidos, aunque muchos de ellos se suelen resolver si los médicos responsables del análisis tienen experiencia, siendo quizás el más limitante el artefacto de volumen parcial en vasos muy calcificados que puede condicionar una potencial sobreestimación de las obstrucciones. El estudio hubiese sido incluso más interesante si aportara datos que correlacionaran estos hallazgos con eventos adversos durante el seguimiento, pero se limita al aspecto descriptivo, probablemente el siguiente paso a tomar sería el de un estudio prospectivo que podría añadir un valor pronóstico a los hallazgos de la imagen.



Una reflexión final, estamos ante un enfoque innovador, y por tanto no fácilmente aceptable desde un punto de vista clásico por muchos, pero citando a J. Wagensberg: "Cambiar de respuesta es evolución, cambiar de pregunta es revolución".

Habrà que estar atentos a las próximas novedades en este àmbito de la predicci3n e imagen, y m1s concretamente en el campo de los pacientes asintom1ticos, especialmente cuando sabemos que un importante n1mero de infartos de miocardio siguen manifest1ndose como una muerte s1bita.

---

## Referencia

[Coronary Computed Tomographic Angiographic Findings in Asymptomatic Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and Null Allele Low-Density Lipoprotein Receptor Mutations](#)

- David Vilad3s Medel, Rub3n Leta Petracca, Francesc Carreras Costa, Montserrat Cardona Olle, Antonio Barros Membrilla, Jose Alberto Hidalgo Perez, Sandra Pujadas Olano, Xavier Alomar Serrallach, Miquel Franco Peral, Guillem Pons-Llad3.
- Am J Cardiol 2013; 111:955-961.

## Web Cardiolog1a hoy

[Hallazgos de la coronariograf1a no invasiva en hipercolesterolemia familiar heterocigota asintom1tica](#)

# Estimulación biventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca

Dr. Juan Quiles Granada

29 de abril de 2013

Estudio realizado en pacientes con bloqueo aurículoventricular que precisan marcapasos y que además tienen función ventricular alterada, comparando los modos de estimulación en ventrículo derecho o biventricular.

En pacientes con bloqueo aurículoventricular, la implantación de un marcapasos con estimulación ventricular derecha restablece un ritmo cardiaco adecuado, pero un alto porcentaje de estimulación ventricular derecha apical puede provocar disfunción sistólica ventricular izquierda, presumiblemente por la disincronía eléctrica y mecánica que ocurre.

El estudio BLOCK HF, evaluó si la estimulación biventricular podría reducir la mortalidad, la morbilidad y la remodelación ventricular izquierda adversos en pacientes con bloqueo aurículoventricular y disfunción sistólica. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que incluyó a pacientes que tenían indicación de estimulación estándar por la presencia de bloqueo aurículoventricular, y que además tenían disfunción ventricular (fracción de eyección ventricular izquierda del 50% o menos) y síntomas de insuficiencia cardiaca leve a moderada (NYHA clase I, II, III).

Los pacientes recibieron un marcapasos de resincronización cardiaca o desfibrilador automático implantable (DAI) (este último si el paciente tiene una indicación para la terapia de desfibrilación) y fueron asignados al azar a la estimulación ventricular derecha estándar o estimulación biventricular.

El resultado primario fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa, una visita a urgencias por insuficiencia cardiaca precisando tratamiento intravenoso, o un aumento del 15% o más en el índice de volumen sistólico final del ventrículo izquierdo. De 918 pacientes incluidos, 691 se sometieron a la asignación al azar y fueron seguidos durante un promedio de 37 meses. El resultado primario ocurrió en 190 de 342 pacientes (55,6%) en el grupo de estimulación única en ventrículo derecho, en comparación con 160 de 349 (45,8%) en el grupo de estimulación biventricular. Los pacientes asignados a la estimulación biventricular tenían una

incidencia significativamente menor objetivo primario a lo largo del tiempo respecto a aquellos asignados a la estimulación ventricular derecha (HR 0,74; IC 95% 0,60 a 0,90). Los resultados fueron similares en los pacientes que recibieron la estimulación por marcapasos y o por DAI . Las complicaciones ventriculares relacionadas con los electrodos de estimulación ocurrieron en el 6,4% de los pacientes.

Con estos datos los autores concluyen que la estimulación biventricular es superior a la estimulación ventricular derecha convencional en pacientes con bloqueo aurículoventricular y disfunción sistólica ventricular izquierda, con insuficiencia cardiaca en clase funcional NYHA I, II, III.

## Comentario

Los resultados del ensayo BLOCK HF muestran que la estimulación biventricular es mejor que la estimulación ventricular apical tradicional, en pacientes con bloqueo aurículoventricular, insuficiencia cardiaca leve a moderada, y función sistólica ventricular izquierda deprimida. Los pacientes que reciben la estimulación biventricular tenían una menor incidencia del objetivo primario combinado de muerte por cualquier causa, necesidad de atención urgente por descompensación de insuficiencia cardiaca, o la progresión de la insuficiencia cardiaca, medida por un aumento significativo en el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

En pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, depresión de la función ventricular, y QRS ancho, los dispositivos de resincronización, con estimulación biventricular han demostrado un beneficio clínico y pronóstico importante. Los resultados del estudio BLOCK HF demuestran un beneficio en pacientes que precisan de estimulación y tienen función ventricular deprimida (FEVI <50%), aunque estos pacientes no tienen una indicación establecida para la estimulación biventricular, lo que probablemente lleve a plantear cuál es el mejor modo de estimulación en estos pacientes.

---

## Referencia

### Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction

- Anne B. Curtis, Seth J. Worley, Philip B. Adamson, Eugene S. Chung, Imran Niazi, Lou Sherfese, Timothy Shinn, and Martin St. John Sutton, for the Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators.
- N Engl J Med 2013; 368:1585-1593.

## Web Cardiología hoy

### Estimulación biventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca

# Más atención para los jóvenes con antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca

Dra. Ana María Peset Cubero

1 de mayo de 2013

En este estudio se analiza el riesgo de enfermedad cardiovascular en familiares de fallecidos por muerte súbita cardiaca (MSC) y se compara con un grupo control.

Para ello se analiza una cohorte que se obtiene a partir de datos administrativos del Sistema de Salud de Dinamarca y de registros poblacionales, y consigue de forma exitosa englobar a gran parte de la población danesa e identificar a un alto porcentaje de familiares, tanto de primer (padres, hijos y hermanos) como de segundo grado (abuelos, nietos, hermanastros, tíos y sobrinos). En este estudio se identifican a las víctimas de MSC con edades comprendidas entre 1 y 35 años, registradas en ese país desde el año 2000 al 2006 ( $n=470$ ), y a sus familiares ( $n=3.073$ ). El diagnóstico de enfermedad cardiovascular a lo largo de los 11 años de seguimiento en la cohorte de familiares fue de 292 casos nuevos, comparado con los 219 estimados en la población de referencia (ratio de incidencia estandarizada (SIR) de 1,33, 95% CI 1,19-1,50).

Hubo variación significativa del riesgo dependiendo de la edad, con SIRs para los menores de 35 años de 3,53 (95% CI 2,65-4,69), comparados con SIRs de 1,59 (95% CI 1,35-1,89) y 0,91 (95% CI 0,75-1,10) para aquellos de 35-60 años y mayores de 60 años, respectivamente. No hubo en cambio diferencias significativas en cuanto al sexo. El riesgo también resultó ser mayor en los familiares de primer grado al compararse los datos con los de segundo (1,49 [95% CI 1,29-1,72] vs. 1,11 [95% CI 0,91-1,35]). Si se analizaba el tipo de cardiopatía subyacente, en los familiares de primer grado y edad menor de 35 años los valores de SIRs para cardiopatía isquémica, miocardiopatía y arritmias ventriculares eran de 5,99 (95% CI 1,95-0,13,98), 17,91 (95% CI 4,88-45,87), y 19,15 (95% 7,70-39,45), respectivamente.

Estos resultados demuestran claramente que los casos de enfermedad cardiovascular se dan con mayor frecuencia en familiares de fallecidos por MSC si se comparan con la población general, y justifican un mayor esfuerzo en el *screening* y valoración clínica de los familiares, sobre todo en aquellos más jóvenes, donde se demuestra que el riesgo es todavía mayor.

## Comentario

La MSC en jóvenes se debe en muchos de los casos a enfermedades cardiovasculares hereditarias, ya sea canalopatías, miocardiopatías o formas familiares de cardiopatía isquémica ligadas a hipercolesterolemia familiar. Datos epidemiológicos y estudios genéticos señalan que las personas con familiares fallecidos por MSC tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, pero hasta ahora estos datos no se habían contrastado con grupos control.

En este estudio, el mayor incremento de riesgo se observó en los familiares de primer grado y edad <35 años, en los que la posibilidad de presentar enfermedad cardiovascular fue cuatro veces mayor que en la población de referencia. Si esto se analizaba por tipo de enfermedad se veía que la cardiopatía isquémica era seis veces más frecuente en los familiares jóvenes y de primer grado, y que en el caso de las arritmias ventriculares y las miocardiopatías este riesgo podía ser de hasta 20 veces mayor.

Estos resultados evidencian la importancia de la transmisión genética en las enfermedades cardiovasculares y la conveniencia de llevar a cabo un buen *screening* familiar, poniendo especial énfasis al estudio de los familiares jóvenes de primer grado. Muchos de estos casos podrán así beneficiarse de la instauración del tratamiento apropiado. La recomendación de los autores, en base a sus hallazgos, es realizar el *screening* familiar hasta la edad de 60 años en los casos de tratarse de arritmias ventriculares y miocardiopatías, y hasta los 35 años en los casos de cardiopatía isquémica.

---

## Referencia

[Risk of Cardiovascular Disease in Family Members of Young Sudden Cardiac Death Victims](#)

- Mattis Flyvholm Ranthe, Bo Gregers Winkel, Elisabeth Wreford Anderse, Bjarke Risgaard, Jan Wohlfahrt, Henning Bundgaard, Stig Haunsø, Mads Melbye, Jacob Tfelt-Hansen, and Heather A. Boyd.
- Eur Heart J (2012) doi: 10.1093/eurheartj/ehs.

## Web Cardiología hoy

[Más atención para los jóvenes con antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca](#)

# Fibrinólisis o angioplastia primaria en IAM en las primeras tres horas. Estudio STREAM

Dr. Rafael Vidal Pérez

3 de mayo de 2013

Ensayo clínico STREAM que evalúa en pacientes con menos tres horas de evolución desde el inicio de los síntomas, si una estrategia prehospitalaria basada en fibrinólisis asociada a antiplaquetarios y anticoagulantes actuales, junto con una coronariografía en el momento oportuno, proporciona resultados clínicos similares a los del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario.

Para evaluar esto los autores del ensayo clínico STREAM (*Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction*) plantearon la siguiente metodología: entre los 1.892 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) que acudieron dentro de las 3 primeras horas del inicio de los síntomas y en los que era imposible realizar un ICP primario en el plazo de una hora, se aleatorizaron a realizar un ICP primario o tratamiento fibrinolítico con un bolus de tenecteplasa (reducido a mitad de dosis en pacientes  $\geq 75$  años), clopidogrel, y enoxaparina antes del transporte a un hospital con capacidad para realizar ICP. Se realizó coronariografía urgente si la fibrinólisis fallaba; en caso contrario la coronariografía se realizaba entre 6 a 24 horas después de la aleatorización. El objetivo primario era una combinación de muerte, *shock*, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarcto en los primeros 30 días.

Los resultados presentados fueron los siguientes: el objetivo primario ocurrió en 116 de los 939 pacientes (12,4%) en el grupo de fibrinólisis y en 135 de 943 pacientes (14,3%) en el grupo de ICP primario (riesgo relativo en el grupo de fibrinólisis 0,86; intervalo de confianza del 95% 0,68-1,09;  $P = 0,21$ ). La coronariografía de urgencia se necesitó en el 36,3% de los pacientes del grupo de fibrinólisis, mientras que los pacientes restantes realizaron la coronariografía en una mediana de 17 horas tras la aleatorización. Aparecieron más hemorragias intracraneales en el grupo de fibrinólisis respecto al grupo de ICP primario (1,0% vs. 0,2%,  $P = 0,04$ ; tras el ajuste del protocolo en cuanto a dosificación de tenecteplasa 0,5% vs. 0,3%,  $P = 0,45$ ). Las tasas de sangrado no intracraneal fueron similares en los dos grupos.

Ante estos resultados, los autores concluyen que la fibrinólisis prehospitalaria con una coronariografía en el momento oportuno resulta en una reperfusión efectiva en pacientes con IAMEST en fase temprana en los que no se puede realizar un ICP primario en la primera hora tras el primer contacto médico. Sin embargo, la fibrinólisis se asoció con un riesgo ligeramente incrementado de sangrado intracraneal.

## Comentario

Aunque las guías contemporáneas de manejo del IAMEST recomiendan el ICP como la estrategia preferida de reperfusión, esta aproximación se basa en realizarla en un momento oportuno de la evolución del cuadro, y muchos de los pacientes no acuden a un hospital con capacidad para el ICP, lo que supone un reto logístico en muchas regiones. A pesar de los muchos esfuerzos dirigidos a resolver este problema, como los sistemas de asistencia en red que existen en nuestro país, siendo el PROGALIAM un buen ejemplo de ello en Galicia, el éxito no siempre está asegurado a la hora de garantizar tiempos óptimos, lo que debe estimular a mejorar todos los puntos que forman dicha cadena asistencial.

Así, a nivel mundial, una gran mayoría de pacientes con IAMEST que acuden a centros sin ICP no van a recibir de forma subsiguiente el ICP primario dentro de los tiempos recomendados por las guías, y este retraso va a resultar en un incremento acorde en la morbilidad y mortalidad. El segundo problema que supone un reto terapéutico es el retraso desde el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, esto ha estimulado al desarrollo de avances en la asistencia prehospitalaria como el ECG prehospitalario, la fibrinólisis prehospitalaria, así como el triage de pacientes hacia hospitales con capacidad para ICP cuando es apropiado.

El contexto de este estudio parte del reto de saber que se entiende por 'oportuno', ya que en general cuanto más corto sea el tiempo desde el inicio de los síntomas al ICP, mayor será la probabilidad de salvar el miocardio y reducir la mortalidad asociada. Hasta ahora, los estudios sugerían que el punto donde el ICP primario dejaba de ser superior a la terapia fibrinolítica estaba aproximadamente en las dos horas, aunque el tiempo exacto, depende de la duración de la isquemia, cantidad de miocardio en riesgo y el riesgo de sangrado del paciente, entre otros factores.

El estudio obviamente tiene unos resultados solo aplicables a la población valorada, no más de tres horas de evolución y en los que no se pueda realizar ICP en menos de una hora. Según los resultados, parece muy atractivo concluir que la fibrinólisis



prehospitalaria seguida de coronariografía en 6 a 24 horas (lo que diferencia este estudio del ASSENT-4 donde quizás se hacía demasiado rápido y pudo condicionar sus resultados) es una alternativa razonable al ICP primario cuando se va a tardar más de una hora en realizarse, ya que podría facilitar mucho la asistencia de pacientes donde no es sencillo conseguir un ICP de forma inmediata; sin embargo, la falta de superioridad de la fibrinólisis asociada con el incremento de hemorragia intracraneal la va a convertir en una peor o inferior estrategia, si se compara con la alternativa de esforzarse en el diseño de sistemas que permitan a los pacientes recibir de forma rápida y uniformemente el ICP.

En un editorial acompañante al artículo, Deepak L. Bhatt, afirma que el mayor hallazgo de este ensayo sobre la práctica clínica es que nos remarca la preeminencia del ICP en el momento oportuno como tratamiento de elección en el IAMEST, lo que debe llevar a reconfigurar los sistemas de asistencia sanitaria para romper las barreras prácticas que lo impiden, y cuando no se pueda realizar el ICP primario, la fibrinólisis debe ser realizada sin demora, con posterior transporte a un centro con ICP en las siguientes horas. Bhatt también advierte sobre el manejo farmacoinvasivo, incluyendo la mitad de dosis para pacientes ancianos que puede ser una opción en casos seleccionados, pero sabiendo que no representa el manejo óptimo si se compara con el ICP primario oportuno.

En conclusión, el ensayo STREAM nos demuestra que el mejor tratamiento para el IAMEST sigue siendo la rápida restauración mecánica del flujo coronario mediante un stent, y añadiría que nos debe estimular a crear redes de asistencia que garanticen la realización real del ICP primario en los tiempos que se consideran 'oportunos' y no en tiempos donde el beneficio comienza a ser dudoso.

---

## Referencia

### Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; for the STREAM Investigative Team
- N Engl J Med 2013; 368:1379-1387.

### Clinical Trial Registration

- Unique identifier: NCT00623623.
- Investigadores del estudio STREAM.

## Web Cardiología hoy

### Fibrinólisis o angioplastia primaria en IAM en las primeras 3 horas. Estudio STREAM

# Prescindir de la aspirina en paciente revascularizados en tratamiento con anticoagulación crónica

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

6 de mayo de 2013

Estudio que evalúa las complicaciones hemorrágicas y la eficacia de la terapia con clopidogrel y anticoagulación con y sin aspirina en pacientes revascularizados.

Una gran parte de los pacientes con cardiopatía isquémica tienen otras patologías (sobre todo fibrilación auricular, aunque también prótesis valvulares metálicas, trombos intracavitarios o tromboembolismo pulmonar) que les obligan a tomar anticoagulación de forma crónica. Tras una revascularización coronaria percutánea, los pacientes han de llevar doble antiagregación durante, al menos, un mes. Sin embargo, la triple terapia aumenta considerablemente el riesgo hemorrágico (4-16% al año).

Los autores de este ensayo pretenden demostrar este aumento de complicaciones hemorrágicas y comprobar que solo con doble terapia (anticoagulación y clopidogrel) no se ven aumentados los eventos trombóticos. Con tal fin, elaboran un estudio abierto, randomizado (WOEST) en el que incluyen pacientes que llevan tomando anticoagulación durante al menos un año y son revascularizados. Se excluye a los >80 años, con historia de sangrado intracraneal, en *shock* cardiogénico, historia de úlcera gástrica los 6 meses previos, trombocitopenia y sangrado mayor (según criterio TIMI) en los 12 meses previos. Los pacientes son aleatorizados 1:1 a recibir clopidogrel y anticoagulación (grupo de doble terapia) o lo anterior más aspirina (grupo triple terapia).

Durante el procedimiento, se animaba a los intervencionistas a intentar evitar complicaciones hemorrágicas (preferiblemente acceso radial, uso de cierres femorales, empleo de inhibidores de la bomba de protones, empleo de *stents* convencionales). En el seguimiento, el objetivo de INR era entre 2 y 3. En los pacientes que recibieron *stents* convencionales se mantuvo la antiagregación durante al menos un mes; y en el grupo de *stents* farmacoactivos o síndrome coronario agudo, un año. El objetivo primario fue la presencia de algún episodio hemorrágico; el secundario fue el compuesto de muerte, infarto de miocardio, ictus, nueva revascularización y trombosis del *stent*.

Se recogió un total de 553 pacientes, 279 para el grupo de doble terapia y 274 para el de triple; y se les siguió durante una media de un año. La media de edad era de 70 años, sin diferencias estadísticamente significativas en las características de los dos grupos; destacando que un tercio de ellos tenían antecedentes de revascularización (percutánea o quirúrgica), la mayoría llevaba la anticoagulación por fibrilación auricular (con una media de CHADS2 de 3) y solo un 27% de síndrome coronario agudo cuando se incluyeron en el estudio.

A pesar de la recomendación, hasta en el 65% de los pacientes se implantaban *stents* farmacoactivos. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto al tratamiento coadyuvante durante el intervencionismo con otros antiagregantes o anticoagulantes.

Al año de seguimiento, la tasa de hemorragias, mayores y menores, fue significativamente mayor en el grupo de triple terapia (19,4% vs. 44,4%; HR 0,40; IC 95% 0,27-0,58;  $p < 0,001$ ); incluyendo la necesidad de transfusión (3,9% vs. 9,5%; HR 0,39; IC 95% 0,17-0,84,  $p 0,011$ ). Además, la presencia de hemorragias múltiples también fue mayor en el grupo de triple terapia (12% vs. 2,2%). La mayoría de los sangrados fueron nasales, gastrointestinales y en el lugar de acceso para el cateterismo; observándose una diferencia entre ambos grupos mucho mayor, sobre todo, en el caso de las hemorragias gastrointestinales.

Con respecto al objetivo secundario (compuesto de muerte, infarto de miocardio, ictus, nueva revascularización y trombosis del *stent*), se observó que incluso en el grupo de doble terapia la tasa de eventos era menor (11,1% en doble terapia vs. 17,6% en triple terapia; HR 0,60, IC 95% 0,38-0,94;  $p 0,025$ ). Sin embargo, tomados todos los eventos por separado, no hay diferencias significativas en los eventos entre los dos grupos, el único en el que realmente las diferencias son significativas es en el de muerte de cualquier causa, no siéndolo si se separa la muerte de origen cardiaca de la no cardiaca.

Con estos resultados, los autores concluyen que la triple terapia con doble antiagregación y anticoagulación en pacientes revascularizados aumenta los riesgos hemorrágicos sin aportar realmente una diferencia significativa en cuanto a eventos trombóticos.

## Comentario

Nuevo estudio en el que se pone en duda, o por lo menos pretende llamar la atención, sobre la práctica habitual y las recomendaciones de las actuales guías en cuanto al

tratamiento con antiagregación en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea y que son tomadores crónicos de anticoagulación.

Es evidente que al añadir tratamiento antiagregante o anticoagulante a un paciente, aumentará su riesgo hemorrágico. Sin embargo, somos capaces de asumir ese riesgo a costa de no incrementar el riesgo trombótico y que se produzcan eventos importantes secundarios a trombosis de los *stents*.

En este estudio la tasa de eventos hemorrágicos es mayor que en ensayos previos, probablemente porque se iban buscando específicamente tanto los sangrados mayores como los menores; además, debido a que se implantaron en la mayoría *stents* farmacoactivos, se dejaba con clopidogrel durante un año en muchos de los casos. Sin embargo, a pesar de los resultados, existen importantes limitaciones. La primera es que el número de muertes es pequeño y no válido para determinar si hay relación entre los sangrados y la mortalidad. Además, fue un estudio abierto y no se empleó placebo en la rama de doble terapia en 'sustitución' a la aspirina del otro grupo. Por otra parte, no se controló el porcentaje de pacientes bien anticoagulados, ya que la dosis de anticoagulación dependiente de INR la pautaba el médico de atención primaria habitual del enfermo.

Como conclusión, en pacientes revascularizados que toman crónicamente anticoagulación, añadir solamente clopidogrel disminuye la tasa de hemorragias comparativamente a si se añade, además, aspirina. No solo eso, sino que con solo estos dos fármacos la tasa de eventos como muerte, ictus, infarto agudo de miocardio o necesidad de nueva revascularización, no aumenta. Aun así, se precisan más estudios para confirmar los hallazgos respecto al objetivo secundario de eventos trombóticos, ya que el análisis es de no-inferioridad y la potencia estadística no excesivamente alta; pero se abre una nueva puerta al manejo de pacientes con distintas comorbilidades (práctica muy frecuente en el día a día).

Por último, es importante destacar que se empleó clopidogrel con anticoagulación en el grupo de doble terapia (en vez de aspirina) porque se ha visto en estudios previos que la ausencia de este sí está relacionada con eventos trombóticos. Por otra parte, se deben realizar más ensayos en este aspecto pero incluyendo los nuevos anticoagulantes (apixabán, rivaroxabán y dabigatrán) y antiagregantes (ticagrelor y prasugrel), que probablemente ofrezcan distintos resultados.

---

## Referencia

Use of Clopidogrel With or Without Aspirin in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial

- WJM Dewilde, T Oirbans, FWA Verheugt, JC Kelder, BJGL De Smet, JP Herman, T adriaenssens, M Vrolix, AACM Heestermans, MM Vis, JGP Tijssen, AW van't Hof, JM ten Berg.
- Lancet 2013; 381:1107-1115.

## Web Cardiología hoy

Prescindir de la aspirina en paciente revascularizados en tratamiento con anticoagulación crónica

# ¿Son los betabloqueantes igual de útiles en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida y FA?

Dra. María José Bosch Campos

8 de mayo de 2013

Metaanálisis sobre el efecto de betabloqueantes frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección disminuida. Se realiza una comparación teniendo en cuenta la mortalidad global y las hospitalizaciones por IC en pacientes en fibrilación auricular (FA) y en ritmo sinusal (RS) que fueron tratados con betabloqueantes o placebo.

Los betabloqueantes se utilizan muy frecuentemente en paciente con IC y FA, sin embargo, las recomendaciones de las guías clínicas se han hecho en base a estudios realizados mayoritariamente en pacientes en RS. No sabemos a ciencia cierta si se puede esperar un efecto tan beneficioso en pacientes en FA.

En este metaanálisis se incluyeron estudios que investigaban el efecto del tratamiento betabloqueante frente a placebo en pacientes en FA en el momento de la inclusión con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (FEVI <40%). Los investigadores identificaron 4 estudios (U.S.- Carvedilol2, CIBIS-II3, MERIT-HF4, SENIORS5) de los 248 encontrados inicialmente con un número total de 8.680 pacientes con IC. 1.677 de ellos presentaban FA en el momento del reclutamiento (19%, edad media 68 años, 30% mujeres) con 842 pacientes tratados con betabloqueantes y 835 con placebo. En los pacientes en FA, el uso de betabloqueantes no disminuyó la mortalidad global (*odds ratio* (OR): 0,86 (intervalo confianza 95% (IC 95%): 0,66-1,13);  $p = 0,28$ ), mientras que los pacientes en RS, hubo una reducción significativa (OR: 0,63 (IC 95%: 0,54-0,73);  $p < 0,0001$ ). El análisis de las interacciones mostró una interacción significativa de los efectos de la terapia con betabloqueante en pacientes en FA en comparación con los pacientes en RS ( $p = 0,048$ ). Mediante el análisis de metarregresión, los autores no encontraron ninguna covariable que pudiera ser un factor de confusión. El tratamiento con betabloqueantes tampoco se asoció a una disminución de hospitalizaciones por IC en los pacientes en FA (OR: 1,11 (IC 95%:

0,85-1,47);  $p = 0,44$ ). En cambio sí hubo una disminución de hospitalizaciones por IC en pacientes en RS (OR: 0,58 (IC: 0,49-0,68);  $p < 0,001$ ).

Los autores concluyen que el efecto de los betabloqueantes en pacientes con IC y fracción de eyección disminuida con ritmo basal en FA no es tan beneficioso como en los pacientes en RS.

## Comentario

Se trata de un metaanálisis teniendo en cuenta un subgrupo de pacientes en FA incluidos en 4 de los estudios más importantes realizados hasta el momento con betabloqueantes en IC y fracción de eyección disminuida. Podríamos concluir, a tenor de estos resultados, que el efecto de los betabloqueantes es menos beneficioso en pacientes que presentan FA como ritmo basal ya que estos no parecen disminuir la mortalidad global ni las rehospitalizaciones por IC. Esto podría explicarse por distintos motivos:

Menor reducción de la frecuencia cardíaca por los betabloqueantes en pacientes en FA. El efecto de los betabloqueantes se produce mayoritariamente en el nodo sinusal en los pacientes que se encuentran en RS mientras que en los pacientes en FA el efecto predominante es en el nodo AV. Este hallazgo estaría en consonancia con el artículo publicado por Van Gelder JC et al en 2006 en el cual se demostraba que la mortalidad en pacientes en FA era similar si se realizaba un control estricto o un control más laxo de frecuencia cardíaca. De todas formas, la frecuencia cardíaca conseguida finalmente, a dosis equivalentes de betabloqueantes, en cada subgrupo no estaba disponible por lo que sería una limitación a destacar en este artículo y que debería estudiarse en próximos ensayos clínicos.

La pérdida de la contracción auricular y la irregularidad en la contracción ventricular podrían ser en parte causantes de la necesidad de mantener frecuencias cardíacas mayores para mantener el gasto cardíaco y ser todavía más importante en pacientes con fracción de eyección deteriorada.

La frecuencia cardíaca baja en pacientes en FA podría ser la expresión de un trastorno de conducción latente que podría estar relacionado con el pronóstico independientemente.



Finalmente, la FA en pacientes en IC podría ser un marcador de una condición clínica más deteriorada y de un peor pronóstico que podría modificarse menos con el uso de betabloqueantes.

Como se ha mencionado anteriormente, en este estudio se ha realizado un metaanálisis de un subgrupo no especificado previamente en los ensayos clínicos originales con las limitaciones que ello conlleva, además de que el número de eventos total recopilado fue pequeño (147 eventos en un total de 1.677 pacientes) y por tanto, podría haber un problema en cuanto al poder de detectar beneficios en el subgrupo de pacientes en FA.

Los autores reconocen que su análisis sugiere que los betabloqueantes podrían no ser tan beneficiosos en pacientes en FA e IC con fracción de eyección disminuida pero que deberían realizarse ensayos clínicos randomizados con un mayor número de pacientes con estas características.

---

## Referencia

[Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation a Meta-Analysis](#)

- Michiel Rienstra, Kevin Damman, Bart A. Mulder, Isabelle C. Van Gelder, John J.V. McMurray, Dirk J. Van Veldhuisen.
- JCHF. 2013; 1(1):21-28.

## Web Cardiología hoy

[¿Son los betabloqueantes igual de útiles en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida y FA?](#)

# ¿Tiene un papel la terapia de resincronización cardiaca en el QRS estrecho? Estudio LESSER-EARTH

Dr. Rafael Vidal Pérez

10 de mayo de 2013

Estudio aleatorizado que evalúa el valor funcional y pronóstico de la terapia de resincronización cardiaca en pacientes con fracción de eyección ventricular  $\leq 35\%$ , síntomas de insuficiencia cardiaca, y duración del QRS  $< 120$  milisegundos.

Este estudio conocido como *Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH)* nace del conocimiento bien establecido de los beneficios de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca y una duración prolongada del QRS, pero los efectos beneficiosos en pacientes con complejos QRS estrecho permanecen sin ser demostrados hasta ahora y ese era el objetivo sobre el que se planteaba este estudio.

Los métodos planteados por los autores consistieron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, con 12 centros participantes, diseñado para comparar los efectos de la activación e inactivación de la TRC en pacientes con severa disfunción ventricular izquierda y duración del QRS  $< 120$  milisegundos (QRS estrecho). El ensayo fue interrumpido "prematuramente" por el *Data Safety and Monitoring Board* debido a la futilidad y preocupaciones al respecto de la seguridad tras aleatorizar a 85 pacientes.

Los resultados comunicados fueron los siguientes: en cuanto a cambios en la duración del ejercicio tras 12 meses de seguimiento no existieron diferencias entre los pacientes con y sin TRC activa ( $-0,7$  minutos [intervalo de confianza (IC) 95%  $-2,9$  a  $1,5$ ] vs.  $0,8$  minutos [IC 95%  $-1,2$  a  $2,9$ ];  $P = 0,31$ ). De la misma forma, no se encontraron diferencias significativas para los volúmenes telesistólicos de ventrículo izquierdo ( $-6,4$  mL [IC 95%  $-18,8$  a  $5,9$ ] vs.  $3,1$  mL [IC 95%  $-9,2$  a  $15,5$ ];  $P = 0,28$ ) y la fracción de eyección ( $3,3\%$  [IC 95%  $0,7$  a  $6,0$ ] vs.  $2,1\%$  [IC 95%  $-0,5$  a  $4,8$ ];  $P = 0,52$ ). Además, la TRC se asoció con una reducción significativa en la distancia caminada en el test de los 6 minutos ( $-11,3$  m [IC 95%  $-31,7$  a  $9,7$ ] vs.  $25,3$  m [IC 95%  $6,1$  a  $44,5$ ];  $P = 0,01$ ), un incremento en la duración del QRS ( $40,2$  milisegundos [IC 95%  $34,2$  a  $46,2$ ]

vs. 3,4 milisegundos [IC 95% 0,6 a 6,2]; P <0,0001), y una tendencia no significativa hacia un incremento en las hospitalizaciones debidas a insuficiencia cardiaca (15 hospitalizaciones en 5 pacientes versus 4 hospitalizaciones en 4 pacientes).

Ante estos resultados los autores concluyen que en pacientes con fracción de eyección ventricular  $\leq 35\%$ , síntomas de insuficiencia cardiaca y duración del QRS <120 milisegundos, la TRC no mejoró el pronóstico clínico.

## Comentario

Primero que todo hablar de interrupción prematura tras 8 años suena extraño, el estudio se inició en 2003 y se detiene en 2011. Los autores refieren las siguientes limitaciones: un 40% de los pacientes en la fase de pre-aleatorización no entró en el estudio (se pensaba en un porcentaje menor), se fallaba en el implante en un 15% de los casos (cuando habitualmente solo ocurría en el 4%), y la escasa inclusión limitó la interpretación de las hospitalizaciones.

Otro elemento discutible es si valorar asincronía preimplante debería haber formado parte del protocolo ya que basarlo todo en la disfunción ventricular al no haber prolongación del QRS parece poco creíble fisiopatológicamente. Si bien es cierto que valoraron dicha información mediante ecocardiografía o medicina nuclear, no lo consideraron en la inclusión, y en el análisis posterior no predijo la mejoría de los pacientes.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, Arthur J Moss, desmenuza la evidencia actual a favor de la TRC cuando el QRS ancho es mayor de 150 milisegundos y si la prolongación se debe a un bloqueo de rama izquierda. Al editorialista le sorprende que se plantearan este estudio con la escasa evidencia existente en el momento del inicio del estudio, y que una gran mayoría de los pacientes incluidos tuvieran QRS en torno a 90-110 milisegundos.

Como conclusión a este estudio debe quedarnos claro que el beneficio del TRC solo está claro cuando el QRS está prolongado y así se está reflejando en las guías de práctica clínica.

---

## Referencia

Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex <120 Milliseconds. The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial

- Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P; LESSER-EARTH Investigators.
- Circulation. 2013;127:873-881.

Clinical Trial Registration

- Unique identifier: NCT00900549.
- Investigadores del estudio LESSER-EARTH.

## Web Cardiología hoy

¿Tiene un papel la terapia de resincronización cardiaca en el QRS estrecho? Estudio LESSER-EARTH

# La endocarditis infecciosa: implícita en las cartas de Lope de Vega y probable causa de su muerte

Dr. Borja Aguilar Fernández-Abellán

13 de mayo de 2013

Por primera vez en el blog publicamos un artículo original. Se trata de un trabajo de investigación sobre la posible causa de la muerte de Lope de Vega por endocarditis infecciosa, basado en sus escritos y los de sus biógrafos.

En 1981 Willoughby D. Miller afirmaba que los microorganismos originados en la boca y sus productos eran capaces de acceder tanto a zonas anatómicas adyacentes como a zonas situadas a distancia de la boca originando diferentes enfermedades<sup>1</sup>; en 1900 William Hunter expuso como la periodontitis podían originar problemas intestinales, endocarditis, nefritis y meningitis entre otras infecciones sistémicas<sup>2</sup>; en 1909 Thomas J. Horder consideraba que la bacteriemia de origen oral jugaba un importante papel en el desarrollo de la endocarditis infecciosa<sup>3</sup>; y en el siglo XVI nace Lope de Vega, uno de los literatos más importantes del Siglo de Oro español, expresaba en sus cartas la alta frecuencia con la que padecía de procesos patológicos dentales.

Tras revisar las cartas personales que se recogen en su Epistolario y en las biografías de cuatro biógrafos de Lope, dos de ellos médicos, se observa como el literato sufre varios episodios inflamatorios bucodentales a lo largo de su vida, y como pueden ser la causa principal de la enfermedad cardíaca que finalmente lo lleva a su fallecimiento a las edad de 73 años.

Lope de Vega solo describe sus procesos infecciosos bucales en cuatro de sus cartas del Epistolario; la primera carta en 1611 a la edad de 48 años, describe un proceso inflamatorio doloroso de una hemicara tras padecer en días previos importante dolor dental; que podría corresponder a una celulitis facial secundaria a un flemón dental o a un absceso periodontal. En una segunda carta, escrita en 1615, Lope, a la edad de 42 años, comenta simplemente que el dolor de muelas y las afecciones bucodentales han sido "los males que más han acabado con mi vida y mi salud" (Cód. II, núm. 60). En otra carta en 1618, Lope hace referencia de manera más directa a que el decaimiento que padece es debido a un dolor de muelas, comentando que lleva un mes con procesos bucodentales recurrentes y que ha enviado llamar a un hombre para le saque una

muela, pero que frente a tanta inflamación no es capaz de definir cuál es la "culpable" del dolor (Cód. IV, núm. 9)<sup>4</sup>. Y en la última carta en la que Lope refiere de manera directa una patología bucodental, escrita a principios de 1627, a la edad de 73 años, comenta una gran hinchazón en el rostro (Códice. IV, núm. 120).

La única referencia que se tiene a su enfermedad cardíaca causante de la muerte de Lope de Vega, la recoge su discípulo, Juan Pérez de Montalbán, en lo que es la primera biografía del poeta. En ella Pérez de Montalbán describe los últimos días de Lope desde que enfermó hasta que falleció el 27 de Agosto de 1635. Días antes de que el escritor cayese enfermo, Pérez Montalbán comenta que "era tanta la congoja que le afligía, que el corazón no le cabía en el cuerpo. [ ] Había de morir Lope muy presto, y su corazón que profeta, lo adivinaba, enviábale los suspiros adelantados, porque tuviese los desengaños prevenidos". El día que enfermó, sufre un síncope y escribe su discípulo "presentaba el pulso muy débil y gran fatiga en el pecho, pasó muy mala noche levantándose al día siguiente con el pecho ya levantado y con falta de respiración, falleciendo poco después"<sup>5</sup>.

Tres de los biógrafos de Lope de Vega afirman que el poeta falleció a causa del corazón. El primero es González de Amezúa A., quien dice que Lope murió de una enfermedad cardíaca aguda y adquirida; y que conserva facultades mentales íntegras hasta en su misma serena y escalonada agonía "Lope muere seguramente del corazón, como Cervantes"<sup>6</sup>. El segundo es el médico Albarracín Teulón A. que comenta que el poeta pudo haber fallecido a causa de una endocarditis, consecuencia de un reumatismo poliarticular originado por un foco dentario<sup>7</sup>. Y el tercero Rico-Avelló C.; otro médico, dice que la muerte de Lope fue consecuencia de una "insuficiencia cardio-circulatoria con asistolia", relacionada directamente con sus antecedentes reumáticos y focos sépticos bucales crónicos<sup>8</sup>.

Dentro de los microorganismos que ocasionan la endocarditis infecciosa, aparte de los estreptococos y estafilococos, se encuentran los enterococos y coccobacilos gramnegativos que habitan en la cavidad bucal y la parte superior del aparato respiratorio<sup>9</sup>. Las bacterias orales que con mayor frecuencia se aíslan en hemocultivos tras intervenciones odontológicas son los *Streptococcus* seguidos de bacterias anaerobias como *Porphyromonas gingivalis* y *Microsomias micros*<sup>10,11</sup>.

Para que la colonización cardíaca se produzca, es necesaria la existencia de una bacteriemia. Las bacteriemias de origen dental pueden suceder a causa de procedimientos invasivos, como son las exodoncias dentales, tratamiento que estaba a la orden del día en la época de Lope de Vega y que a través de las cartas escritas

por el poeta, sabemos que alguna vez tuvo que someterse a dicho tratamiento. Las exodoncias son consideradas como el procedimiento odontológico que presenta mayor riesgo de bacteriemia, siendo esta inversamente proporcional al buen estado de salud periodontal previa del paciente<sup>12,13</sup>. Algunos autores apuntan a que la prevalencia de las bacteriemias es mayor en las exodoncias de dientes con procesos infecciosos agudos<sup>14</sup>. Recientemente se ha comprobado que procedimientos comunes y no invasivos como la masticación o el cepillado dental, son capaces de emitir bacterias hasta la circulación<sup>15</sup>.

## Comentario

Tras la revisión bibliográfica de cartas y biografías de Lope de Vega, podemos concluir que la probable endocarditis infecciosa que padeció el poeta, pudo ser consecuencia de una bacteriemia con origen dental y colonización de una válvula nativa probablemente degenerada por un proceso reumático. La complicación más importante de la endocarditis infecciosa aguda es la insuficiencia cardiaca ya que ejerce influencia crítica sobre el pronóstico pudiendo llegar a causar la muerte, como le pudo ocurrir a Lope de Vega, según afirma Rico-Avelló en su obra.

---

## Bibliografía

1. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos*. 1891;33:689-7132.
2. Hunter W. Oral sepsis as cause of disease. *Br Med J*. 1900;28:215-216.
3. Horder TJ. Infective endocarditis: with an analysis of 150 cases and with special reference to the chronic form of the disease. *Q J Med*. 1909;2:289-324.
4. García Barbero J. *Patología y terapéutica dental*. Madrid: Síntesis; 2005. p. 244.
5. Pérez de Montalbán J. *Fama Póstuma a la vida y muerte del doctor frey Lope Félix de Vega Carpio y elogios panegíricos a la Inmortalidad de su nombre*. Pisa: 2001. pp. 25-26.
6. González de Amezúa A. *Epistolario de Lope de Vega Carpio*. Madrid: Real Academia Española; 1989. p. 44
7. Albarracín Teulón A. *La medicina en el Teatro de Lope de Vega*. CSIC ed. Madrid: Diana Artes Gráficas; 1954. p. 180.
8. Rico-Avelló y Rico C. *Lope De Vega (Flaquezas y Dolencias)*. Madrid: Aguilar; 1973. pp. 280, 353.
9. Karchmer AW. Endocarditis infecciosa. En: Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología*. Barcelona: Elsevier España, S.L; 2009. p. 1713-1737.
10. Sande MA, Kartalija M, Anderson J. Endocarditis infecciosa. En: Hurst JW, editor. *El corazón*. Madrid: McGraw-Hill-INTERAMERICANA DE ESPAÑA; 2002. p. 2153-2193.
11. Olsen Ingar. Update on bacteraemia related to dental procederes. *Transfus Apher Sci*. 2008;39:173-178.

12. Parahitiyawa NB, Jin L, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of Odontogenic Bacteremia: beyond Endocarditis. Clin Microbiol Rev. 2009;22:46-64.
  13. Bahrani-Mougeot FK, Paster, BJ, Coleman S, Ashar J, Barbuto S, Lockhart PB. Diverse and Novel Oral Bacterial Species in Blood following Dental Procedures. J Clin Microbiol. 2008;46:2129-2132.
  14. Teresa E, Noguerol Rodríguez B. Patología periodontal y cardiovascular. Madrid: Panamerica; 2011. p. 164.
  15. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. J Am Dent Assoc. 2009;140:1238-1244.
- 

## **Autores**

Borja Aguilar<sup>1</sup>, Fernando Lozano<sup>2</sup>, Natalia Pinilla<sup>2</sup>, Antonio H. Madrid<sup>3</sup>, Antonio del Valle<sup>1</sup>, Martín Romero<sup>1</sup>

1. Departamento de Estomatología; Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, Alcorcón (Madrid), España
2. Servicio de Cardiología; Hospital General Universitario de Ciudad Real.
3. Servicio de Cardiología; Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

## **Web Cardiología hoy**

[La endocarditis infecciosa: implícita en las cartas de Lope de Vega y probable causa de su muerte](#)



# ¿En qué consiste la Directiva Europea de Productos de Tabaco?

Dra. Regina Dalmau González-Gallarza

14 de mayo de 2013

La adicción al tabaco es la principal causa evitable de enfermedad y muerte prematura, y se cobra 700.000 vidas al año en la Unión Europea. La mitad de los fumadores morirán por una causa relacionada con el tabaco, y en cualquier caso verán acortada su esperanza de vida una media de 10 años.

La nicotina es una potente sustancia psicoactiva de gran capacidad adictiva, capaz de producir en poco tiempo fenómenos de dependencia y tolerancia, que dificultan el abandono del hábito por parte de los fumadores.

Ante este alarmante problema de salud pública, la Directiva Europea de Productos del Tabaco (DPT) introduce una regulación sobre la comercialización, normas de empaquetado y contenido de los productos del tabaco, en aras de reducir el número de fumadores y evitar en lo posible el inicio de los jóvenes. Esta reducción se reflejará en una mejoría del estado de salud de la población y de su calidad de vida, una disminución del gasto sanitario, y un estímulo para la economía. La actual DPT entró en vigor en 2001, lo que se propone ahora es una revisión de la misma en vistas a mejorarla en base a las nuevas evidencias científicas y los cambios sociales. Esta nueva directiva deberá ser aprobada en un procedimiento de codecisión por el Consejo y la Unión Europea en 2014.

Los aspectos más relevantes que se abordan en la DPT son los siguientes:

- Advertencias sanitarias en los paquetes de tabaco: existen evidencias de que tienen capacidad disuasoria sobre su consumo, especialmente en jóvenes. La revisión de la DPT pretende aumentar su tamaño para que ocupen el 75% de las caja a ambos lados. La DPT no contempla la obligación de empaquetado genérico (aprobada en Australia), otorgando la decisión final a los estados miembro.
- Prohibición de comercializar cigarrillos finos (*slim*): se trata de una estrategia comercial dirigida especialmente a mujeres, creando una falsa percepción de inocuidad.

- Prohibición de cajetillas con formas no rectangulares o con menos de 20 cigarrillos: es una estrategia comercial para atraer a los jóvenes, con el gancho de un menor precio.
- Prohibición de añadir aromas como chocolate, canela, menta, vainilla que mejoran el sabor haciendo el consumo más atractivo para los jóvenes que se inician.
- Prohibición de añadir sustancias que aumenten la capacidad adictiva.
- Mejorar los mecanismos de control del contrabando de tabaco.
- Al contrario de lo que pretende transmitir el lobby del tabaco, la directiva en ningún caso contempla ninguna norma contra el cultivo de tabaco.

Según datos del Eurobarómetro de 2012, las políticas de control de tabaquismo cuentan con el apoyo mayoritario de los ciudadanos europeos, y su principal escollo lo constituye la industria tabacalera, que al ver peligrar su negocio intenta lanzar a la población y a los políticos el mensaje de que las medidas no son eficaces y que pueden ser perjudiciales para la economía. En realidad, un menor gasto en productos del tabaco se traducirá en un mayor consumo de otros bienes y servicios de sectores no relacionados con el tabaco y que emplean a más personas. Y en cualquier caso, conociendo la amplia evidencia sobre la morbimortalidad asociada al tabaquismo, así como sobre los beneficios del cese, los profesionales sanitarios tenemos la obligación de apoyar cualquier mecanismo regulador de su consumo. El Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo como representante de 32 sociedades científicas, ha dirigido una carta a la Ministra de Sanidad para solicitar el apoyo de nuestro Gobierno a la aprobación de la DPT en el Consejo. Los profesionales sanitarios debemos transmitir a la población y a los legisladores la necesidad de avanzar hacia una sociedad más saludable, el tabaco no debe ser una excepción.

## Más información

En la pasada edición del Día Mundial sin Tabaco, la OMS advirtió sobre los riesgos de las inferencias de la industria tabaquera sobre los gobiernos para acotar o impedir aquellas políticas cuyo objetivo final sea reducir la prevalencia de tabaquismo.

- [Descarga la carta dirigida a la Ministra de Sanidad con la posición del CNPT sobre la propuesta de Directiva de Productos del Tabaco](#)
- [Descarga el Informe de la Smoke Free Partnership](#)

## Web Cardiología hoy

[¿En qué consiste la Directiva Europea de Productos de Tabaco?](#)

# ¿Fibrilación ventricular tras declampaje CEC?: a grandes males, viejos remedios

Dr. Armando V. Mena Durán

15 de mayo de 2013

Estudio observacional en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (CEC) a los que, en el caso de presentar fibrilación ventricular sostenida tras declampaje aórtico, se administró cloruro potásico para evitar en lo posible la terapia eléctrica para obtener cardioversión efectiva.

El efecto anti-fibrilación del potasio es muy conocido gracias a modelos experimentales. Sin embargo ha habido muy pocas experiencias clínicas publicadas en el uso del potasio para cardiovertir la fibrilación ventricular (FV) tras la parada cardiaca por cardioplejía.

Un total de 8.465 pacientes adultos a los que se sometió a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (CEC) con cardioplejía fría anterógrada fueron incluidos de manera consecutiva en una base de datos. Aquellos pacientes que presentaron FV tras declampaje aórtico recibieron 20 mmol de potasio, y si fue necesario otros 10 mmol, en la línea de perfusión, registrando la tasa de éxito. Se estudiaron aquellos factores pre e intraoperatorios posiblemente relacionados con la ocurrencia de FV post-isquemia.

De todos los pacientes incluidos, 1.721 (20%) presentaron FV, de los que 1.366 (79%) cardiovertieron con potasio de forma exitosa. Solo 355 (21%) de los pacientes (4% de todas las intervenciones) requirieron cardioversión eléctrica. La necesidad de marcapasos fue menor en el grupo tratado frente al no tratado ( $p < 0,001$ ). El análisis multivariante mostró una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) de las siguientes variables con la una menor tasa de FV post-parada: edad, sexo, volumen de cardioplejía según el índice de masa corporal (IMC), y las transfusiones sanguíneas durante la CEC. De alguna forma, y contrariamente a lo esperado, la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) no demostró ser un factor pro-FV ( $p = 0,32$ ). La no cardioversión con potasio se asoció con la edad ( $p < 0,001$ ), sexo ( $p < 0,001$ ), e HVI ( $p < 0,001$ ), pero no se asoció con las transfusiones durante la CEC ( $p = 0,38$ ) ni con la relación cardioplejía-IMC ( $p = 0,26$ )

Los resultados de este registro demuestran que la infusión de potasio es una medida de primera mano, efectiva y cómoda, para cardiovertir la FV tras el declampaje en la CEC.

## Comentario

La presencia de FV durante la CEC se ha tratado tradicionalmente con cardioversión eléctrica. Sin embargo, esta medida no está exenta de riesgos para el miocardio, injertos y anastomosis practicadas. Conocemos, desde hace años, que se puede realizar una cardioversión efectiva con la administración de potasio en la línea de infusión evitando la agresión que supone la cardioversión eléctrica. Aunque son pocas las experiencias reportadas en la literatura debemos a Robicsek (1984) la primera descripción, en 12 pacientes, de este método. Si bien ya en 1961 se describe la inyección intracardiaca de potasio para la cardioversión en el contexto de la reanimación cardiaca avanzada.

El mecanismo exacto por el que el potasio logra cardiovertir un ventrículo en fibrilación no ha sido completamente dilucidado. En primer lugar, el potasio infundido en la aorta funcionaría como una cardioplejía anterógrada. De hecho, en el campo quirúrgico, lo primero que advertimos es un parada cardiaca, por unos segundos, similar a la producida por la cardioplejía anterógrada, seguida de la recuperación del ritmo supraventricular. Algunos autores han demostrado hipokaliemia del compartimento intercambiable y del extracelular tras la CEC. El incremento rápido y directo del potasio extracelular, en una situación de hipokaliemia, probablemente estabiliza la membrana de los miocardiocitos en una fase crítica como es la de reperfusión. Estudios recientes demuestran el efecto de la hiperkaliemia en la dinámica de la FV, particularmente al definir su organización y detención.

La tasa de cardioversión obtenida en este estudio es muy destacable (79,9%), incrementándose en un 12,1% adicional al administrar más potasio. ¿Significa esto que la administración de más potasio podría lograr tasas de cardioversión del 100%? Tal y como señalan los autores, y de acuerdo con un modelo porcino de FV intratable, sí.

Es muy llamativo en este estudio que la edad "proteja" de la aparición de FV lo que supondría la "opinión contraria" a innumerables modelos animales. Sin embargo no es sorprendente el hallazgo de que más volumen de cardioplejía previene la aparición de FV tras declampaje. Una vez más nos asalta la pregunta: ¿estamos o no administrando la dosis necesaria de cardioplejía a nuestros pacientes ajustada por IMC?

El hecho de que el sexo femenino se vea favorecido por la protección frente a FV es, de alguna forma, también sorprendente. Si bien la mayoría de los estudios muestran peor pronóstico tras cirugía cardiaca en mujeres, estos se remontan a fechas anteriores al año 2000 y recientes publicaciones ponen en entredicho dicha conclusión.

Una aportación novedosa de este estudio es que la trasfusión de hematíes durante la CEC reduzca la tasa de FV. Es conocido que la concentración de potasio en los concentrados de hematíes se incrementa con el tiempo. Sin embargo, en este estudio, no se detectaron diferencias significativas en la concentración de potasio entre los pacientes que presentaron FV y los que no la presentaron, por lo que a priori este supuesto aporte suplementario de potasio por las trasfusiones no pudo objetivarse. Los autores apuntan al efecto que sobre la homeostasis del calcio podrían tener dichas trasfusiones, aunque de una forma ciertamente especulativa.

Pero sin lugar a dudas el dato más paradójico de este estudio es que la HVI no sea un predictor significativo de la FV tras declampaje. Los propios autores desautorizan su observación señalando que "no podemos descartar que algunos pacientes no estuvieran correctamente diagnosticados".

Este trabajo presenta las siguientes limitaciones:

- Es un estudio observacional, prospectivo y abierto, no un ensayo aleatorizado;
- Las variables analizadas no parecen haber sido recogidas con la rigurosidad necesaria, como los propios autores reconocen en el caso del diagnóstico de la HVI;
- Se echa de menos un análisis electrofisiológico más completo y alguna aportación desde el punto de vista básico que suponga alguna novedad que explique la acción del potasio en la FV;
- La no recogida sistemática de las cifras de potasio pre, intra y en momentos clave del declampaje y tras la administración del potasio para la cardioversión convierten en inútil cualquier intento de análisis de esta variable en el multivariante. Los propios autores reconocen que esta variable se recogió de forma retrospectiva y sui-generis, se empleó para el análisis un pool de pacientes aleatorizados (150): 50 sin FV post-declampaje, 50 con FV post-declampaje y en los que la cardioversión con potasio fue efectiva, y 50 con FV post-declampaje y en los que la cardioversión con potasio no fue efectiva.

En conclusión, este trabajo añade una importante casuística a una terapia antiarrítmica ya practicada en muchas instituciones: ante el evento de FV post-declampaje CEC, y antes de injuriar al miocardio con la cardioversión eléctrica, debemos darle una oportunidad al potasio para obtener la cardioversión. Nosotros

hemos comprobado recientemente la utilidad de esta estrategia (datos no publicados). Sin embargo, no es un artículo que destaque por su originalidad y metodológicamente es francamente mejorable.

---

## Referencia

[Potassium-Induced Conversion of Ventricular Fibrillation After Aortic Declamping](#)

- Almdahl SM, Damstuen J, Eide M, Mølsted P, Halvorsen P, Veel T.
- Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Feb; 16(2):143-50.

## Web Cardiología hoy

[¿Fibrilación ventricular tras declampaje CEC?: a grandes males, viejos remedios](#)

# Implicaciones clínicas del estudio JUPITER en una cohorte europea. Estudio EPIC-Norfolk

Dr. Rafael Vidal Pérez

17 de mayo de 2013

Análisis retrospectivo que valora en una cohorte contemporánea europea (EPIC-Norfolk) cuál es la proporción de individuos que cumplirían los criterios del ensayo JUPITER, determinando su perfil de riesgo, y el riesgo de eventos por enfermedad coronaria durante un periodo de seguimiento a largo plazo.

El ensayo JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), publicado hace unos años, ha generado varios puntos para el debate. Los autores del trabajo que comentamos en el blog cuantificaron la proporción de individuos que cumplirían los criterios del ensayo JUPITER, determinaron su perfil de riesgo, y el riesgo de eventos por enfermedad coronaria (EC) durante un periodo de seguimiento a largo plazo en una cohorte europea contemporánea.

La metodología planteada y los resultados fueron los siguientes: de un total de 25.639 pacientes con edades entre 45 y 79 años que fueron seguidos por  $11,4 \pm 2,8$  años en la cohorte poblacional conocida como EPIC-Norfolk, del Reino Unido, unos 8.397 individuos con datos completos disponibles fueron considerados como potencialmente elegibles para prevención primaria. Un total de 846 (10,1%) individuos cumplían los criterios de JUPITER [Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)  $<3,4$  mmol/L (130 mg/dL)/proteína C-reactiva  $\geq 2$  mg/L]. Este grupo tuvo una tasa de episodios por cada 10-persona-año del 14,6% comparado con el 7% de aquellos con cLDL  $<3,4$  mmol/L / Proteína C-reactiva  $<2$  mg/L ( $P = 0,001$ ). El *hazard ratio* ajustado correspondiente para EC futura fue de 1,70 (IC 95%: 1,31-2,21).

El grupo que cumplía los criterios JUPITER presentaba un riesgo de EC significativamente más alto si comparaba con aquellos pacientes con cLDL  $\geq 3,4$  mmol/L y proteína C-reactiva  $<2$  mg/L. Entre los individuos en los que no se precisaría tratamiento mediante estatinas si nos basáramos en el *SCORE* (*Society of Cardiology Systematic COronary Risk Evaluation*) ( $n=4.652$ ) o en los criterios ATP III ( $n=4.466$ ), 18,1 y 18,9%, respectivamente, habrían cumplido los criterios para tratamiento con estatinas si se aplicara el criterio hallado en JUPITER.



Ante estos resultados los autores concluyen que en esta cohorte europea, los individuos que se podrían seleccionar por los criterios de JUPITER, tenían una tasa de eventos significativamente mayor que aquellos con cLDL <3,4 mmol/L / proteína C-reactiva <2 mg/L y cLDL ≥3,4 mmol/L / proteína C-reactiva <2 mg/L. La aplicación de los criterios JUPITER hubiera seleccionado a casi un quinto de la población para tratamiento con estatinas, cosa que no hubiese ocurrido si nos basáramos en los criterios de *SCORE* o ATP III.

## Comentario

Las estatinas son el pilar fundamental en la prevención contemporánea de la enfermedad cardiovascular. Siendo esto cierto tanto para la prevención primaria como para la secundaria. Sin embargo, un número sustancial de pacientes bajo tratamiento con estatinas, los cuales se encuentran en el rango recomendado de niveles cLDL, siguen todavía desarrollando episodios cardiovasculares. Uno de los marcadores que ha mostrado un valor predictivo para el riesgo residual es la proteína C-reactiva.

El ensayo JUPITER valoraba la eficacia de rosuvastatina en prevención primaria en individuos con cLDL bajo (<3,4 mmol/L) pero niveles ligeramente elevados de proteína C-Reactiva (≥2 mg/L, por encima de la mediana de la población de Estados Unidos). En esta población la rosuvastatina de 20 mg redujo significativamente los episodios cardiovasculares. Estos resultados abrieron un debate sobre el valor per se de la rosuvastatina en prevención primaria. Primero, el porcentaje de individuos que cumplen los criterios de JUPITER en población europea; en segundo lugar, se ha descrito a la población de JUPITER como una población aparentemente sana con únicamente una ligera elevación de la proteína C reactiva, otros afirman que había alta prevalencia de síndrome metabólico, resistencia a la insulina, y niveles altos de apoB, por todo esto se ha debatido si la población de JUPITER era realmente de bajo riesgo; en tercer lugar, la controversia en cuanto a riesgo absoluto para riesgo cardiovascular existe entre los pacientes con criterios JUPITER respecto a los de otros estratos de cLDL y proteína; y en cuanto lugar, se desconoce cuántos individuos en prevención primaria se pueden seleccionar por criterios JUPITER en comparación con *SCORE* y ATP III. Estos puntos se han intentado resolver en mayor o menor medida mediante esta cohorte, de una población europea en la que se han seleccionado los pacientes que cumplían criterios de JUPITER.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, M. John Chapman, Philippe Giral, y Philip J. Barter, afirman que los autores correctamente destacan las limitaciones para la interpretación de su análisis y que esto no parece que haya afectado al resultado final del

estudio. Así no parece importante que las muestras de niveles lipídicos no se recogieran en ayunas, ni que no se hayan adjudicado los episodios cardiovasculares. Lo que sí según los editorialistas es una importante limitación es no haber incluido el ictus en el análisis para el objetivo combinado, cuando la literatura apunta a una mayor capacidad predictiva para ictus de la proteína C-reactiva respecto a los niveles de cLDL.

Mi conclusión final en este caso es que este análisis retrospectivo no acaba de resolver la pregunta de si incluir la proteína C-reactiva puede mejorar la identificación de los auténticos pacientes de alto riesgo dentro de la población general europea actualmente clasificada como de riesgo moderado, así como si las nuevas estrategias de objetivos en estatinas deben incluir el conseguir un nivel de proteína C-reactiva junto al nivel de cLDL para prevención primaria. Por tanto, es muy probable que la comunidad científica precise de un estudio prospectivo de intervención para introducir esta estrategia dentro de las guías de práctica clínica.

---

## Referencia

Clinical Implications of JUPITER in a Contemporary European Population: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study

- Brigitte M. Sondermeijer, S. Matthijs Boekholdt, Jamal S. Rana, John J.P. Kastelein, Nicholas J. Wareham, and Kay-Tee Khaw.
- Eur Heart J (2013) 34 (18): 1350-1357.

## Web Cardiología hoy

Implicaciones clínicas del estudio JUPITER en una cohorte europea. Estudio EPIC-Norfolk

# Colchicina para prevenir la reestenosis de stent

Dr. Juan Quiles Granado

20 de mayo de 2013

Estudio en el que se analiza si el tratamiento con colchicina después de una angioplastia coronaria puede conducir a una disminución de la reestenosis intrastent.

La reestenosis ha sido un problema importante con los *stents* metálicos convencionales hasta la aparición de los *stents* liberadores de fármacos. Las tasas de reestenosis son particularmente altas en ciertos subgrupos de pacientes, como los pacientes diabéticos, especialmente cuando se utiliza un stent convencional, y hay ocasiones en las que no son adecuados los *stents* farmacoactivos en estos pacientes, por ejemplo, en los pacientes con cirugía programada, así como aquellos que necesitan un tratamiento de anticoagulación, en los que el tratamiento antitrombótico triple se asocia con un alto riesgo de hemorragia. En esos casos, intervenciones farmacológicas para disminuir la tasa de reestenosis podrían ser de relevancia clínica. La colchicina es un fármaco con acciones antiinflamatorias y antiproliferativas conocidas, que podrían interferir con la formación de neointima en los *stents*, reduciendo así la tasa de reestenosis intrastent. El estudio publicado en JACC estudia esta hipótesis.

Para ello, se incluyeron pacientes diabéticos con contraindicación para el implante de un stent farmacoactivo. Los pacientes fueron tratados con *stents* convencionales (solo una lesión por paciente) y fueron aleatorizados para recibir colchicina 0,5 mg dos veces al día o placebo durante seis meses. Los objetivos del estudio fueron la reestenosis y la formación de neointima. Los *stents* fueron estudiados inmediatamente tras el implante con IVUS para obtener mediciones basales, y posteriormente seis meses después de la intervención coronaria percutánea.

Un total de 196 pacientes ( $63,6 \pm 7,0$  años de edad, 128 hombres) fueron incluidos en el análisis. La tasa de reestenosis intrastent angiográfica fue del 16% en el grupo de la colchicina y el 33% en el grupo control (OR: 0,38; IC 95%: 0,18 a 0,79;  $p = 0,007$ ). El número necesario a tratar para evitar 1 caso de reestenosis fue de 6 (IC 95%: 3,4 a 18,7). Los resultados fueron similares para la reestenosis definida por IVUS (OR: 0,42; IC 95%: 0,22 a 0,81; NNT = 5). La reducción del área luminal fue de 1,6 mm<sup>2</sup> (rango intercuartil: 1,0 a 2,9 mm<sup>2</sup>) en los pacientes tratados con colchicina y 2,9 mm<sup>2</sup> (rango intercuartil:

1,4 a 4,8 mm<sup>2</sup>) en el grupo control ( $p = 0,002$ ). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se limitaron en gran medida a los síntomas gastrointestinales.

Con estos datos, los autores concluyen que la colchicina se asoció con una menor proliferación intimal y menor tasa de reestenosis cuando se administra a pacientes diabéticos después de una angioplastia con stent convencional. Esta observación puede ser útil en pacientes sometidos a angioplastia en los que la implantación de un stent liberador de fármaco está contraindicada o no es deseable.

## Comentario

La colchicina es un antiguo fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis gotosa. Sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas, hacen de él un fármaco interesante para su aplicación en otros ámbitos.

En el artículo presentado, los autores analizan el efecto del tratamiento con colchicina oral durante seis meses en pacientes con elevado riesgo de reestenosis en los que el uso de un stent farmacológico no era posible. Los pacientes tratados con colchicina tuvieron una menor tasa de reestenosis intrastent, así como una menor pérdida luminal comparado con los pacientes tratados con placebo.

Una limitación del estudio es que no se utilizan objetivos clínicos para definir la eficacia del fármaco, por lo que serán necesarios estudios con más pacientes y seguimiento más largo para demostrar los beneficios de la colchicina en este contexto.

---

## Referencia

[Colchicine Treatment for the Prevention of Bare-Metal Stent Restenosis in Diabetic Patients](#)

- Spyridon Deftereos, Georgios Giannopoulos, Konstantinos Raisakis, Charalambos Kossyvakis, Andreas Kaoukis, Vasiliki Panagopoulou, Metaxia Driva, George Hahalís, Vlasios Pyrgakis, Dimitrios Alexopoulos, Antonis S. Manolis, Christodoulos Stefanadis, Michael W. Cleman.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 61(16):1679-1685.

## Web Cardiología hoy

[Colchicina para prevenir la reestenosis de stent](#)

# Valor de la revascularización miocárdica en pacientes con isquemia silente y revascularización previa

Dr. Vicente Montagud Balaguer

22 de mayo de 2013

Estudio observacional que compara las supervivencias de pacientes asintomáticos, revascularizados previamente y con isquémica documentada en el seguimiento tardío, que fueron seleccionados de forma no aleatorizada, para realizarse una nueva revascularización (quirúrgica o percutánea) o continuar con su tratamiento médico.

Aunque existen estudios que sugieren que la isquemia miocárdica silente es un factor de mal pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, dichos estudios tienen un valor limitado por su reducido número de pacientes incluidos y por estar realizados antes de la implantación de las últimas recomendaciones sobre el tratamiento médico. Además, en el subgrupo de pacientes con isquemia silente incluidos en el ensayo COURAGE4 no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre la revascularización percutánea y el tratamiento médico óptimo. En este contexto se realiza este estudio, que tiene como objetivo averiguar si existen diferencias en cuanto a mortalidad, entre la revascularización y el tratamiento médico óptimo en pacientes revascularizados previamente, en los que se objetiva isquemia silente.

Se identificaron 6.750 pacientes revascularizados previamente (quirúrgica o percutáneamente), a los que se realizó un SPECT para detectar isquemia miocárdica entre 2005 y 2007. El tiempo medio entre la revascularización y la realización del SPECT fue de 5,4 años. Tras excluir los asintomáticos y aquellos sin isquemia en el SPECT, se seleccionaron 769 pacientes (edad media  $67,7 \pm 9,5$  años; 85% varones) con isquemia miocárdica silente. Se dividió a los pacientes en dos grupos, aquellos en los que se optó exclusivamente por tratamiento médico (654 pacientes) frente a los que además se sometieron a revascularización, quirúrgica o percutánea (115 pacientes). Tras un seguimiento medio de 5,7 años, habían fallecido 142 pacientes, con una mortalidad del 18,3% en el grupo de tratamiento médico y 19,1% en el de los revascularizados,  $p = 0,84$ . No se encontraron diferencias significativas entre ambos

grupos en la mortalidad global, a pesar de utilizar un *propensity score* para compensar la no aleatorización de los pacientes.

Los autores concluyen que en pacientes asintomáticos, revascularizados previamente, y con isquemia miocárdica inducible detectada mediante SPECT, no se objetivó mejoría de la supervivencia relacionada con un nuevo procedimiento de revascularización.

## Comentario

Aunque parece evidente que los pacientes con isquemia más severa tienen un peor pronóstico, actualmente es sujeto de controversia si la revascularización, añadida al tratamiento médico agresivo para estabilizar la placa, mejora la supervivencia en estos pacientes.

Los resultados de este estudio aumentan la evidencia a favor de aquellos que defienden que la revascularización en pacientes asintomáticos, en este caso revascularizados previamente, no mejora la supervivencia de los mismos, a pesar de que presenten isquemia miocárdica silente. No obstante, el trabajo tiene importantes limitaciones. En primer lugar, presenta un sesgo de selección, ya que la asignación a revascularización no fue aleatoria, sino debida a parámetros no analizables, entre los que se encuentran las preferencias del paciente o del médico, pese a que, para mitigar este importante sesgo, los autores elaboraron un *propensity score*. En los estudios observacionales, como el que nos ocupa, los pacientes que se seleccionan para tratamiento conservador a menudo presentan más comorbilidades o mayor fragilidad que aquellos seleccionados para tratamiento invasivo, por lo que a menudo muestran resultados más favorables para las estrategias agresivas, como la revascularización en este caso.

También es importante tener en cuenta que el evento analizado fue mortalidad global, pudiendo haberse diluido los beneficios cardiovasculares potenciales de la revascularización, que probablemente hubieran quedado más de manifiesto de haberse utilizado para el análisis la mortalidad cardiovascular. Por último, en el trabajo se incluyeron pacientes tras cinco años de la revascularización, introduciéndose un importante sesgo de supervivencia. Así pues, pese a lo interesantes que resultan, es necesario extremar la cautela a la hora de elaborar conclusiones definitivas con los datos que aporta este estudio. Resultaría muy interesante aumentar el grado de evidencia mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado. El ensayo clínico ISQUEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical*

and Invasive Approaches; CT01471522), que está en marcha en la actualidad, podría aportar datos muy clarificadores a este respecto.

---

## Referencia

[Impact of Repeat Myocardial Revascularization on Outcome in Patients With Silent Ischemia After Previous Revascularization](#)

- Nael Aldweib, Kazuaki Negishi, Rory Hachamovitch, Wael A. Jaber, Sinziana Seicean, Thomas H. Marwick, Cleveland, Ohio; and Hobart, Australia.
- J Am Coll Cardiol. 2013;61(15):1616-1623.

## Web Cardiología hoy

[Valor de la revascularización miocárdica en pacientes con isquemia silente y revascularización previa](#)

# Factores de riesgo para desarrollar una IC con fracción de eyección preservada. Estudio PREVEND

Dr. Rafael Vidal Pérez

24 de mayo de 2013

Estudio de ámbito comunitario en forma de cohorte con individuos de mediana edad, que permitió estudiar el valor predictivo de los factores de riesgo y biomarcadores cardiovasculares establecidos para la detección de nuevos casos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida (ICFED) comparada con los de fracción de eyección preservada (ICFEP).

Partimos de una realidad bien establecida al respecto de las diferencias en las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con un cuadro establecido de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida (ICFED). En cambio aún no están descritos los datos al respecto de la epidemiología y la predicción de una ICFEP de nuevo comienzo respecto a la ICFED.

La metodología empleada para evaluar los nuevos casos de IC fue recoger 8.592 sujetos del PREVEND (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*), un estudio de ámbito comunitario, en forma de cohorte con individuos de mediana edad, donde se realizó un análisis de riesgos para causas específicas (*cause-specific hazard analyses*) que permitió estudiar el valor predictivo de los factores de riesgo y biomarcadores cardiovasculares establecidos para la detección de nuevos casos de ICFED vs. ICFEP (estableciendo el corte en fracción de eyección de ventrículo izquierdo en  $\leq 40$  y  $\geq 50\%$ , respectivamente). El valor-P para los riesgos competitivos (Pcr)  $< 0,10$  entre ICFED y ICFEP fue considerado como estadísticamente significativo. Todos los potenciales nuevos casos de debut de insuficiencia cardiaca fueron revisados y adjudicados como ICFED o ICFEP por un comité independiente.

En cuanto a los resultados comunicados durante una mediana de seguimiento de hasta 11,5 años, 374 (4,4%) de los sujetos fueron diagnosticados de IC, de los cuales 125 (34%) lo fueron de ICFEP y 241 (66%) de ICFED. El tiempo medio al diagnóstico de un nuevo cuadro de ICFED fue de  $6,6 \pm 3,6$  años; siendo de  $8,3 \pm 3,3$  años para ICFEP (P  $< 0,001$ ). El sexo masculino se asoció con nuevo cuadro de ICFED, mientras que el



sexo femenino se asoció con el debut de ICFEP (Pcr <0,001). Una mayor edad y valores aumentados de *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) incrementaban el riesgo tanto para ICFEP como para ICFED, aunque para la edad esto era más fuerte para ICFEP (Pcr = 0,018), mientras que los niveles de NT-proBNP se asociaban con mayor intensidad al riesgo de ICFED (Pcr = 0,083). El tabaquismo activo, la troponina T de alta sensibilidad ligeramente elevada, y el infarto de miocardio previo conferían un riesgo significativamente incrementado para ICFED, pero no para ICFEP (Pcr = 0,093; 0,091; y 0,061; respectivamente). Por el contrario, una historia de fibrilación auricular, una excreción urinaria de albúmina (EUA) aumentada, y la cistatina C estuvieron significativamente más asociados al riesgo para ICFEPC, pero no al de ICFED (Pcr <0,001; 0,061; y 0,033; respectivamente). La presencia de obesidad al inicio se asociaba con información pronóstica comparable tanto para ICFEP y ICFED.

Ante estos resultados, los autores concluyen que una edad avanzada, los niveles de EUA, los niveles de cistatina C, y la historia de fibrilación auricular son potentes factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro de debut de ICFEP. Esto nos descubre, según los autores, los mecanismos fisiopatológicos diferenciales para ambos subtipos de IC.

## Comentario

La IC es un síndrome progresivo con una alta morbilidad y mortalidad a pesar de las mejoras en su tratamiento. Dado el envejecimiento poblacional se espera su incremento exponencial en la próxima década. Prevenir el debut de nuevos cuadros de IC empieza a ser cada vez más importante y para ello se necesita conocer cuáles son los factores de riesgo para ello. Los datos al respecto de la epidemiología de la ICFEP son más escasos y la comparación entre factores de riesgo para ICFEP versus ICFED es prácticamente inexistente.

Un detalle interesante para evitar entrecruzamiento de los perfiles en el estudio fue excluir los pacientes de la zona gris por fracción de eyección 41-49%, lo que solo supuso retirar ocho sujetos. Las consecuencias clínicas que aporta el estudio es proporcionar nuevas hipótesis de trabajo para el trabajo, en la ICFED está claro el beneficio de múltiples fármacos, en cambio en ICFEP ningún fármaco tiene una recomendación firme en las guías. El conocer el distinto perfil de riesgo clínico de los dos grupos puede orientar a la búsqueda de estrategias de prevención diferentes en la ICFEP como proponen los autores en forma de reducción de una EUA elevada e intentar prevenir la aparición de fibrilación auricular permanente, obviamente apuntando la necesidad de la evaluación prospectiva de estas estrategias.

Una de las fortalezas es que es un gran estudio por su número de pacientes y de seguimiento prolongado, con importante estandarización en las medidas de biomarcadores y parámetros clínicos, pocas pérdidas y la validación del diagnóstico de IC. Dentro de las limitaciones es que solo sería aplicable en caucasianos, la IC se identifica de forma retrospectiva lo que probablemente puede llevar a una infradetección especialmente de los casos de ICFEP, y otro problema es que la cohorte tiene exceso de pacientes con EUA incrementada de la forma en que se creó (ver métodos en profundidad en artículo original), aunque los autores han realizado análisis para corregir ese sesgo, dicen que no pueden excluir que pudiera afectar a los resultados.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, Barry A. Borlaug, afirma que se debe felicitar a los autores por este avance que permite un mejor conocimiento de la patogénesis de la ICFEP, aunque aún queda mucho por aprender. Así el editorialista afirma que la ICFEP es un cajón de sastre formado por múltiples etiologías donde muchas ya están separadas en la práctica y otras requieren un mayor estudio para crear una clasificación taxonómica adecuada, y dentro de lo que sería una auténtica ICFEP existen todavía capas adicionales para distinguir en la heterogeneidad fisiopatológica que requieren mayor estudio, ejemplos de anomalías diferentes son un gasto cardiaco excesivo, anomalías del músculo esquelético o de la vasculatura, incompetencia cronotrópica, anomalías de la vasodilatación, disfunción endotelial, disfunción sistólica o diastólica y otras tantas.

Este estudio que presentamos es un excelente avance, pero como apunta Borlaug los estudios futuros deben concentrarse en los fenotipos específicos de la ICFEP para conseguir crear estrategias preventivas y de tratamiento para esta enfermedad tan letal y en constante aumento.

---

## Referencia

[Incidence and Epidemiology of New Onset Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction in a Community-Based Cohort: 11-Year Follow-up of PREVENT](#)

- Frank P. Brouwers, Rudolf A. de Boer, Pim van der Harst, Adriaan A. Voors, Ron T. Gansevoort, Stephan J. Bakker, Hans L. Hillege, Dirk J. van Veldhuisen and Wiek H. van Gilst.
- Eur Heart J. 2013; 34:1424-1431.

## Web Cardiología hoy

[Factores de riesgo para desarrollar una IC con fracción de eyección preservada. Estudio PREVENT](#)

# Seguridad de la práctica deportiva en deportistas con desfibriladores

Dr. Juan Quiles Granada

27 de mayo de 2013

Artículo en el que se analizan los riesgos que supone la participación en actividades deportivas para personas que tienen un desfibrilador automático (DAI) implantado.

Las personas portadoras de un DAI tienen limitaciones a la hora de la realización de la práctica deportiva, especialmente deportes de competición o con elevada intensidad de esfuerzo. En estos ámbitos no hay datos sobre la seguridad de los dispositivos, y existe el temor de que las alteraciones fisiológicas que aparecen con el ejercicio modifiquen la capacidad de detección o de desfibrilación de los dispositivos. Debido a esto, actualmente las guías recomiendan a estos pacientes una limitación para la práctica deportiva.

El estudio publicado en *Circulation* analiza el pronóstico a lo largo de más de dos años en pacientes portadores de DAI que realizan una práctica deportiva. Se incluyeron deportistas entre 10 y 60 años (edad media 33 años), que participaban en actividades deportivas organizadas o de alto riesgo (16 de ellos eran atletas de competición), y fueron seguidos cada 6 meses. Los deportes practicados con mayor frecuencia fueron la carrera, el baloncesto y el fútbol.

Tras una media de seguimiento de 31 meses, no aparecieron eventos principales (muerte o parada cardíaca resucitada) ni tampoco lesiones provocadas por descargas del dispositivo. La distribución de las descargas realizadas por los dispositivos en los pacientes del estudio fueron:

- 49 descargas en 37 participantes (10% de la población estudiada) durante la competición o práctica deportiva.
- 39 descargas en 29 participantes durante otro tipo de actividad física.
- 33 descargas en 24 participantes en reposo.

Con estos datos, los autores concluyen que la práctica deportiva en pacientes portadores de DAI no causa lesiones ni interferencias con el dispositivo en su misión de interrumpir la arritmia.

## Comentario

El estudio publicado muestra que en la población estudiada la práctica deportiva no interfirió con el correcto funcionamiento de los dispositivos, y además fue seguro, ya que no se produjo ningún evento a lo largo del estudio. Las recomendaciones actuales son restrictivas para la práctica deportiva de competición, ante el temor de que los DAI puedan no ser eficaces en su misión durante la práctica deportiva, debido a los cambios fisiológicos y metabólicos que aparecen con el ejercicio, sin embargo, los resultados de este estudio no avalan esta recomendación. Los datos se han obtenido de una población limitada de pacientes, por lo que se deberán confirmar estos resultados en estudios que incluyan un mayor número de pacientes o un tiempo más largo de seguimiento.

---

## Referencia

### Safety of Sports for Athletes With Implantable Cardioverter-Defibrillators

- Rachel Lampert, Brian Olshansky, Hein Heidbuchel, Christine Lawless, Elizabeth Saarel, Michael Ackerman, Hugh Calkins, N.A. Mark Estes, Mark S. Link, Barry J. Maron, Frank Marcus, Melvin Scheinman, Bruce L. Wilkoff, Douglas P. Zipes, Charles I. Berul, Alan Cheng, Ian Law, Michele Loomis, Cheryl Barth, Cynthia Brandt, James Dziura, Fangyong Li, David Cannom.
- Circulation. 2013; 127:2001-2002.

## Web Cardiología hoy

### Seguridad de la práctica deportiva en deportistas con desfibriladores

# Aldo-DHF: tratamiento con espirolactona en pacientes con IC y fracción de eyección preservada

Dra. María José Bosch Campos

29 de mayo de 2013

El estudio Aldo-DHF es un ensayo clínico en el que se trata con espirolactona o placebo a pacientes con clínica de insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección (FE) igual o superior al 50%. Los eventos primarios que se estudiaron durante el seguimiento fueron la función diastólica mediante ecocardiografía y la capacidad máxima de ejercicio.

La IC diastólica (IC con FE preservada) es una patología cada vez más prevalente pero sin ningún tratamiento estandarizado hasta el momento actual. Se ha demostrado el papel de la hiperactivación aldosterónica en la aparición y perpetuación de esta entidad mediante el remodelado miocárdico.

Este estudio busca investigar la eficacia del bloqueo a largo plazo de los receptores aldosterónicos en IC con FE preservada. El objetivo primario fue determinar si la espirolactona era superior a placebo en cuanto a la mejoría de parámetros de función diastólica y la capacidad máxima de ejercicio.

El Aldo-DHF es un ensayo clínico multicéntrico prospectivo randomizado, doble ciego en el que participaron 10 centros (Alemania y Austria) que incluyó entre marzo 2007 y abril 2012 a 422 pacientes ambulatorios con una edad media de 67 años (desviación estándar [DE] 8 años, 52% mujeres), en clase funcional NYHA II-III, FE  $\geq 50\%$  y evidencia de disfunción diastólica o fibrilación auricular en el momento de presentación y capacidad máxima de ejercicio (pico VO<sub>2</sub>)  $\leq 25$  mL/kg/min.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 25 mg de aldosterona cada 24 h (n=213) o bien placebo (n=209) durante un seguimiento de 12 meses. Además de estudiar la disfunción diastólica mediante la medida de E/e', también se estudió como objetivo secundario: los cambios ecocardiográficos en la función cardiaca y remodelado, medidas de capacidad de ejercicio máximas y submáximas, biomarcadores

séricos y calidad de vida. Las rehospitalizaciones y la mortalidad también se definieron previamente como *endpoints* 'exploratorios'.

La disfunción diastólica medida mediante E/e' disminuyó desde 12,7 (DE 3,6) a 12,1 (DE 3,7) con espirolactona y aumentó de 12,8 (DE 4,4) a 13,6 (DE 4,3) con placebo (diferencia media ajustada -1,5; intervalo de confianza [IC] 95%, -2,0 a -0,9;  $p < 0,001$ ). El pico máximo de VO<sub>2</sub> no cambió significativamente en el grupo de espirolactona comparado con placebo (de 16,3 [DE 3,6] mL/min/kg a 16,8 [DE 4,6] mL/min/kg y desde 16,4 [DE 3,5] mL/min/kg a 16,9 [DE 4,4] mL/min/kg, respectivamente; diferencia media ajustada +0,1 mL/min/kg; IC 95% -0,6 a +0,8 mL/min/kg;  $p = 0,81$ ). La toma de espirolactona se asoció a remodelado inverso con una disminución de la masa ventricular izquierda, diferencia de -6 gr/m<sup>2</sup>; (IC 95%, -10 a -1 gr/m<sup>2</sup>;  $p = 0,009$ ) y mejoró la activación neuroendocrina (tasa media de Pro-BNP 0,86; IC 95% 0,75-0,99;  $p = 0,03$ ) pero no mejoró los síntomas de IC o los parámetros de calidad de vida y redujo ligeramente la distancia recorrida en el test de 6 minutos (-15m; IC 95%, -27 a -2m;  $p = 0,03$ ). La espirolactona también aumentó ligeramente los niveles de potasemia (+0,2 mmol/L; IC 95% +0,1 a +0,3;  $p < 0,001$ ) y disminuyó la tasa de filtrado glomerular estimada (-5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; 95% CI, -8 a -3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) sin afectar al número de hospitalizaciones en el seguimiento ni a la mortalidad global.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, doble ciego en el que se objetiva que el tratamiento a largo plazo con bloqueadores de los receptores de aldosterona mejora la función diastólica pero no afectó la capacidad máxima de ejercicio, los síntomas o la calidad de vida de los pacientes con IC y FE preservada. Debería estudiarse en estudios con un mayor número de sujetos si la mejoría en la función ventricular observada en el Aldo-DHF tiene relevancia clínica.

## Comentario

La IC con FE preservada causa más del 50% de IC en la población global afectada por esta patología. Entre los mecanismos fisiopatológicos de la IC con FE preservada se encuentran la disfunción diastólica y el remodelado ventricular, sin embargo, los fármacos testados hasta el momento no han demostrado mejoría en la función diastólica, el remodelado cardíaco ni en eventos cardiovasculares.

La hiperactivación de los receptores mineralcorticoides contribuye a la fisiopatología de la IC (independientemente de la FE) por varios mecanismos que incluyen la retención de sodio, pérdida de potasio, disfunción endotelial, inflamación vascular,

fibrosis e hipertrofia. Además se ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con IC y FE disminuida y tras el infarto agudo de miocardio con disfunción sistólica que toman inhibidores de los receptores mineralcorticoides como la espironolactona o la epleronona.

Los autores definen este estudio como el primer ensayo clínico randomizado que ha demostrado remodelado cardíaco inverso en pacientes con IC y FE preservada sintomáticos aunque no se han afectado otros parámetros como la capacidad de ejercicio, los síntomas, la calidad de vida ni *endpoints* 'duros' como las rehospitalizaciones o la mortalidad global.

Tal vez el resultado negativo de este estudio en cuánto a clínica, capacidad de ejercicio y morbimortalidad se deba a que el seguimiento sea solo de un año y para detectar diferencias de este tipo se debe realizar un seguimiento más prolongado en el que se confirmen y prolonguen los cambios en remodelado y disfunción diastólica. Además, se trataba de una población con una baja tasa de eventos (pacientes estables moderadamente sintomáticos, proBNP con una media de menos 300 ng/L en ambos grupos) y, por tanto, el ensayo clínico debería haber incluido un número mayor de sujetos para tener una adecuada potencia y detectar estas diferencias.

También se debería tener en cuenta que el antagonista mineralcorticoide utilizado es la espironolactona que se une a otro tipo de receptores como los androgénicos, estrogénicos y glucocorticoideos, por lo que quizá los resultados pudieran ser distintos si se utilizase epleronona o canrenona como antagonista mineralcorticoide ya que estas se unen de forma específica a estos receptores.

Resulta decepcionante el tratamiento de la IC con FE preservada, ya que no se ha encontrado realmente una mejoría evidente con el bloqueo hormonal (betaadrenérgico y del sistema renina-angiotensina-aldosterona) en estudios previos. Quizá este ensayo clínico sea el inicio de la terapia específica para la IC con FE preservada, a parte del ya consabido tratamiento de las comorbilidades. Creemos que con este ensayo se abre una puerta más a nuevas terapias que deberían ir dirigidas sobre todo a modificar el remodelado cardíaco, bien sea evitando su progresión o revirtiendo el mismo a ser posible y con ello mejorar la disfunción diastólica que parece ser uno de los principales mecanismos fisiopatológicos subyacente en este tipo de IC.

De momento debemos esperar a los resultados del ensayo clínico TOPCAT para saber los efectos de los antagonistas de los receptores de la aldosterona en cuanto al pronóstico en la IC con FE preservada.

---

## Referencia

Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial

- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Dusrtewitz K, Löffler M, Düngen HD, Tschöppe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B, Aldo-DHF Investigators.
- JAMA. 2013; 309(8):781-791.

## Web Cardiología hoy

Aldo-DHF: tratamiento con espironolactona en pacientes con IC y fracción de eyección preservada



# ¿Es necesario suspender la anticoagulación oral para implantar un marcapasos o un desfibrilador?

Dr. Rafael Vidal Pérez

31 de mayo de 2013

Estudio donde se asignaron de forma aleatoria pacientes con un riesgo anual de episodios tromboembólicos de 5% o más, a continuar el tratamiento con warfarina o a terapia puente con heparina para un implante de marcapasos o desfibrilador, para evaluar la incidencia de hematoma de la bolsa del dispositivo y complicaciones tromboembólicas.

El estudio parte de la situación de conocimiento de que muchos pacientes que necesitan una intervención para implantar un marcapasos o un desfibrilador automático implantable (DAI) están tomando warfarina. Para los pacientes con alto riesgo de episodios tromboembólicos, las guías recomiendan una terapia puente con heparina; sin embargo, existen ya series de casos que sugieren que puede ser seguro realizar la intervención sin interrumpir el tratamiento con warfarina. En el momento actual existen muy pocos resultados proporcionados por ensayos clínicos que apoyen la seguridad y eficacia de dicho enfoque.

Para ello se creó el ensayo clínico BRUISE (*Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial*), donde se asignaron de forma aleatoria pacientes con un riesgo anual de episodios tromboembólicos de 5% o más a continuar el tratamiento con warfarina o a terapia puente con heparina para dicha intervención. El objetivo primario fue la presencia de un hematoma de la bolsa del dispositivo clínicamente significativo, lo cual fue definido como un hematoma de la bolsa del dispositivo que necesitaba una prolongación de la hospitalización, interrupción del tratamiento anticoagulante, o posterior cirugía (por ejemplo, evacuación del hematoma).

En cuanto a la preparación del paciente, dato fundamental del estudio y no aclarado en el *abstract*, tenemos que en el grupo de warfarina el día del procedimiento el INR tenía que ser de tres o más bajo, excepto para pacientes con una o más válvulas mecánicas, en los cuales el INR de 3,5 o menos se permitía (la mediana de INR cuando se realizaba el procedimiento era de 2,3); en el grupo de puente con heparina, la warfarina se suspendía 5 días antes del procedimiento, empezando a recibir dosis plenas terapéuticas de heparina de bajo peso molecular subcutánea

o heparina intravenosa tres días antes del procedimiento. En los pacientes con terapia puente con heparina subcutánea, la última dosis se daba la mañana del día antes del procedimiento (por ejemplo, >24 horas antes del procedimiento) y para la terapia puente con heparina intravenosa la infusión se interrumpía al menos cuatro horas antes de la cirugía. La heparina se reiniciaba a las 24 horas de realizado el procedimiento y se continuaba hasta alcanzar el INR objetivo.

Los resultados comunicados fueron los siguientes: el comité para monitorización de los datos y seguridad del ensayo, recomendó la interrupción del ensayo tras un segundo análisis interno preespecificado. Se incluyeron un total de 681 pacientes aleatorizados de forma similar a 2 grupos. Un hematoma de la bolsa del dispositivo clínicamente significativo ocurrió en 12 de 343 pacientes (3,5%) en el grupo que continuaba con warfarina, comparado con 54 de 338 (16,0%) en el grupo de puente con heparina (riesgo relativo 0,19; Intervalo de confianza 0,10-0,36;  $P < 0,001$ ). Las complicaciones tromboembólicas y quirúrgicas importantes fueron raras y no difirieron significativamente entre los grupos del estudio. Incluyendo un episodio de taponamiento cardíaco y un infarto de miocardio en el grupo de puente con heparina, mientras que hubo un ictus y un ataque isquémico transitorio en el grupo que continuaba con la warfarina.

Ante estos resultados los autores concluyen que comparada con la terapia puente con heparina, una estrategia de tratamiento de continuación de la warfarina en el momento del implante de un marcapasos o DAI reducía de forma marcada la incidencia de hematoma clínicamente significativo de la bolsa del dispositivo.

## Comentario

Se estima que cada año se implantan globalmente 1.250.000 marcapasos y 410.000 DAI. En España, según datos de la sección de estimulación cardíaca de la SEC, cada año se implantan cerca de 35.000 dispositivos de estimulación cardíaca y 737 de ellos son dispositivos de terapia de resincronización, lo que equivale a una media de 700 marcapasos y cerca de 110 desfibriladores por millón de habitantes.

Entre un 14 y 35% de los pacientes que reciben estos dispositivos van a requerir tratamiento de anticoagulación oral a largo plazo y su tratamiento periprocedimiento supone un dilema para los médicos. Lo que es particularmente cierto para el subgrupo de pacientes con riesgo para episodios tromboembólicos moderado-alto ( $\geq 5\%$  por año).

Las guías actuales recomiendan la interrupción de la anticoagulación oral y el uso de una terapia puente con heparina no fraccionada intravenosa o heparina de bajo peso molecular subcutánea alrededor del momento de la cirugía. Sin embargo, hay numerosos y potenciales problemas en relación con la terapia puente con heparina en el período perioperatorio, además esa aproximación consume considerables recursos sanitarios, supone un periodo de coagulabilidad normal (quizás incluso una hipercoagulabilidad relacionada con el estado protrombótico de la cirugía) con un riesgo asociado de tromboembolismo, y finalmente los pacientes sometidos a un implante de marcapasos o DAI tiene un riesgo de hematoma de la bolsa (17 a 31%) cuando se utiliza heparina como puente. El hematoma de la bolsa del dispositivo puede tener consecuencias serias para los pacientes, tales como la necesidad de una prolongada interrupción de toda la anticoagulación oral con un riesgo subsiguiente de tromboembolismo, hospitalización prolongada, necesidad de posterior intervención (evacuación del hematoma) y el incremento del riesgo de infección.

Ante este problema han aparecido pequeños ensayos clínicos para valorar si es seguro mantener la anticoagulación con warfarina y este estudio es un poco más ambicioso al incluir más pacientes y aleatorización, con lo cual su potencia estadística es superior. Una de las limitaciones de este ensayo es la subjetividad para el objetivo primario y la posibilidad de que el equipo que desconocía el tratamiento asignado se diera cuenta de la asignación y eso permitiera el sesgo que podría afectar a la valoración del objetivo primario.

Para concluir, estamos ante un interesante estudio de recomendable lectura y que abre la puerta a estudios más amplios para confirmar que la terapia puente no tiene lugar, y por otra parte también plantea otro escenario para el uso de los nuevos anticoagulantes: ¿serían tan seguros como parece la clásica warfarina en un paciente que precisa un implante? Seguro que los próximos estudios añadirán esta variable.

---

## Referencia

### Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation

- David H. Birnie, Jeff S. Healey, George A. Wells, Atul Verma, Anthony S. Tang, Andrew D. Krahn, Christopher S. Simpson, Felix Ayala-Paredes, Benoit Coutu, Tiago L.L. Leiria, Vidal Essebag, for the BRUISE CONTROL Investigators.
- N Engl J Med 2013; 368:2084-2093.

### Clinical Trial Registration

- Unique identifier: NCT00800137.
- Investigadores del estudio BRUISE CONTROL.

## Web Cardiología hoy

¿Es necesario suspender la anticoagulación oral para implantar un marcapasos o un desfibrilador?

# Más sobre el antagonismo de la aldosterona y el pronóstico de la IC con función deprimida

Dr. Vicente Montagud Balaguer

3 de junio de 2013

Estudio observacional que evalúa la relación entre el tratamiento con antagonistas de la aldosterona y la mortalidad y el reingreso en pacientes de al menos 65 años, dados de alta tras un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida.

El tratamiento con antagonistas de la aldosterona ha mostrado importantes beneficios en términos de mortalidad y reingreso en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección deprimida en los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta la fecha. No obstante, sería importante confirmar la eficacia y seguridad de estos fármacos en la práctica clínica habitual.

Se utilizaron para el análisis los datos desde 2005 a 2010 del registro del programa estadounidense *Medicare*. Se seleccionaron 5.887 pacientes (edad media 77,6 años) que cumplieran los criterios de inclusión (edad de 65 o más años, alta hospitalaria con historia de insuficiencia cardiaca y elegibles para tratamiento con antagonistas de la aldosterona por tener fracción de eyección menor o igual del 35% o descrita de forma semicuantitativa como depresión moderada o severa de la función sistólica del ventrículo izquierdo, creatinina sérica al ingreso menor de 2,5 mg/dl en hombres y 2 mg/dl en mujeres y ausencia de contraindicaciones para el mismo). De ellos, 1.070 (18,2%) fueron dados de alta en tratamiento con antagonistas de la aldosterona. La incidencia acumulada, a los tres años, en los pacientes tratados y no tratados, fue del 49,9% y 51,2% ( $p = 0,62$ ) respectivamente en lo relativo a la mortalidad, 63,8% y 63,9% ( $p = 0,65$ ) para reingreso de causa cardiovascular y 38,7% y 44,9% ( $p < 0,001$ ) para reingreso por insuficiencia cardiaca. Respecto al reingreso por hiperpotasemia, fue de 2,9% y 1,2% ( $p < 0,001$ ) a los 30 días y 8,9% y 6,3% ( $p = 0,002$ ) al año.

Se utilizó un *propensity score* para minimizar los sesgos de selección, al no tratarse de un estudio aleatorizado. Tras dicho ajuste no se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad (*hazard ratio* [HR], 1,04; 95% CI, 0,96-1,14;  $p = 0,32$ ) y reingreso por causa cardiovascular (HR, 1,00; 95% CI, 0,91-1,09;  $p = 0,94$ ) a los tres

años. En cuanto al reingreso por insuficiencia cardíaca, fue menor en los pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona (HR, 0,87; 95% CI, 0,77- 0,98;  $p = 0,02$ ). Los reingresos asociados a hiperpotasemia fueron más frecuentes entre los pacientes tratados, tanto a los 30 días (HR, 2,54; 95% CI, 1,51-4,29;  $P < 0,001$ ) como al año (HR, 1,50; 95% CI, 1,23-1,84;  $P < 0,001$ ).

Este estudio concluye que el tratamiento con antagonistas de la aldosterona, al alta tras un ingreso por insuficiencia cardíaca, en pacientes mayores de 65 años, con fracción de eyección deprimida, no se asoció de forma independiente con una reducción de la mortalidad o reingreso por causa cardiovascular, aunque sí lo hizo con un menor riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca. Además, se objetivó un incremento significativo en el riesgo de reingreso por hiperpotasemia, sobretudo en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria.

## Comentario

Se trata de uno de los mayores trabajos realizados sobre la eficacia del tratamiento con antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de que la evidencia procedente de los ensayos clínicos avala el tratamiento con antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca y depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo, es conveniente demostrar que dichos beneficios son extrapolables a la práctica clínica diaria. Por ello, cobra interés este amplio registro, realizado en pacientes estadounidenses, adscritos al programa *Medicare*, de al menos 65 años y elegibles para tratamiento con antagonistas de la aldosterona tras un ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca.

Las fortalezas del trabajo radican en que proporciona datos más fácilmente extrapolables a la práctica clínica diaria, ya que no tiene las limitaciones relativas a la inclusión de pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados. Por tanto, no se excluye a pacientes ancianos ni con comorbilidades severas. Además, proporciona datos acerca de la eficacia y seguridad de estos fármacos fuera de los exhaustivos controles que se realizan en los ensayos clínicos.

Los resultados del trabajo llevan a concluir que no existen beneficios asociados al tratamiento con antagonistas de la aldosterona relativos a la mortalidad global o reingreso por causa cardiovascular a los tres años, aunque sí que se evidencia una reducción en los reingresos por insuficiencia cardíaca. Por el contrario, se objetiva un aumento en los reingresos asociados a hiperpotasemia, sobretudo en los primeros 30 días. Dichos

resultados podrían explicarse, como se ha comentado, por la mayor comorbilidad de los pacientes, por la ausencia del estricto régimen de controles clínico-analíticos que se protocoliza en los ensayos clínicos y por la menor adherencia al tratamiento, ya que en la práctica diaria tampoco se sigue un control riguroso de la cumplimentación.

Sería conveniente, por tanto, implementar protocolos en la práctica diaria que permitieran el uso adecuado de estos fármacos, con un control de su correcta indicación y posología, y una detección precoz de los efectos nocivos, sobre todo la hiperpotasemia.

No obstante, el trabajo tiene importantes limitaciones. En primer lugar, presenta un sesgo de selección, ya que no se realizó una asignación aleatoria al tratamiento con antagonistas de la aldosterona, sino que dicho tratamiento se pautó según criterios médicos, por lo que es lícito pensar que los pacientes tratados presentarán un perfil clínico de mayor severidad. En este sentido, cabe resaltar que no se incluyeron en el análisis parámetros de gran importancia clínica y pronóstica, como la clase funcional de la NYHA, la severidad de la disnea o de los síntomas congestivos o las dosis utilizadas de diuréticos de asa, datos, todos ellos, que podrían relacionarse con el tratamiento con antagonistas de la aldosterona e indicar un peor perfil clínico de dichos pacientes. Tampoco se incluyeron datos relativos al estatus socio-económico y cultural de los pacientes.

Por último, al tratarse de un análisis de los pacientes incluidos en el programa Medicare, las conclusiones no serían generalizables a la población general ni a la población española. Resultaría, pues, de interés, realizar un registro que incluyera todas estas variables y que, idealmente, estudiara una población extrapolable a la española, para confirmar los hallazgos que apunta este trabajo.

---

## Referencia

[Associations Between Aldosterone Antagonist Therapy and Risks of Mortality and Readmission Among Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction](#)

- Adrian F. Hernandez, Xiaojuan Mi, Bradley G. Hammill, Stephen C. Hammill, Paul A. Heidenreich, Frederick A. Masoudi, Laura G. Qualls, Eric D. Peterson, Gregg C. Fonarow, Lesley H. Curtis.
- JAMA. 2012; 308(20):2097-2107.

## Web Cardiología hoy

[Más sobre el antagonismo de la aldosterona y el pronóstico de la IC con función deprimida](#)

# Resultados en la 'práctica clínica diaria' de dabigatrán en la fibrilación auricular. Registro nacional danés

Dr. Rafael Vidal Pérez

5 de junio de 2013

Estudio basado en un registro poblacional que ha permitido valorar la eficacia y la seguridad en población de la 'práctica clínica diaria' con fibrilación auricular (FA), que nunca había recibido anticoagulación y que era tratada con dabigatrán etexilato después de su autorización para su venta en Dinamarca, comparando con warfarina.

El estudio nace de las preocupaciones al respecto del exceso de sangrados o infarto de miocardio entre los pacientes tratados con el nuevo inhibidor directo de la trombina oral, el dabigatrán etexilato.

La metodología empleada fue la siguiente: se identificaron utilizando el Registro danés de estadísticas para productos medicinales (*Danish Registry of Medicinal Product Statistics*) un grupo de pacientes tratados con dabigatrán y un grupo de pacientes tratados con warfarina mediante *propensity matching* 1:2, con 4.978 y 8.936 pacientes respectivamente. Se establecieron comparaciones sobre los resultados de eficacia y seguridad en base a modelos de Cox para estratificación del riesgo proporcional en grupos creados por *propensity score matching*.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en cuanto a ictus y embolismo sistémico no existieron diferencias significativas entre los pacientes tratados con warfarina o dabigatrán. La mortalidad ajustada fue significativamente menor en ambas dosis de dabigatrán (110 mg b.i.d., grupo estratificado por *propensity score matching-hazard ratio* [aHR]: 0,79; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,65-0,95; 150 mg b.i.d., aHR: 0,57; IC 95%: 0,40-0,80) cuando se comparaba con warfarina. El embolismo pulmonar fue menor respecto a warfarina en ambas dosis de dabigatrán. Se encontró menos sangrado intracraneal con ambas dosis de dabigatrán (110 mg b.i.d., aHR: 0,24; IC 95%: 0,08-0,56; 150 mg b.i.d., aHR: 0,08; IC 95%: 0,01-0,40). La incidencia de infarto de miocardio fue menor en ambas dosis de dabigatrán (110 mg b.i.d., aHR: 0,30; IC 95%: 0,18-0,49; 150 mg b.i.d., aHR: 0,40; IC 95%: 0,21-0,70). El sangrado



gastrointestinal fue menor con dabigatrán 110 b.i.d. (aHR: 0,60; IC 95%: 0,37-0,93) comparado con warfarina pero no con dabigatrán 150 mg b.i.d. Los principales hallazgos fueron ampliamente consistentes en el análisis de subgrupos para usuarios de dabigatrán con un seguimiento  $\geq 1$  año (mediana de seguimiento 13,9 meses [rango intercuartilico:12,6-15,3 meses]).

Ante estos hallazgos, los autores concluyen que en esta cohorte nacional post aprobación del dabigatrán formada por pacientes de la 'práctica clínica diaria' se encontraron tasas similares de ictus/embolismo sistémico y sangrados mayores con dabigatrán (ambas dosis) comparado con warfarina. Mortalidad, sangrado intracraneal, embolismo pulmonar, e infarto de miocardio fueron menores con dabigatrán, comparado con warfarina. No encontraron evidencia de un exceso de episodios de sangrado o infarto de miocardio entre los pacientes tratados con dabigatrán en una comparación mediante *propensity score matching* con warfarina, incluso en el subgrupo de pacientes con un seguimiento  $\geq 1$  año.

## Comentario

Este es el primer trabajo que informa desde una perspectiva de un país sobre resultados de un gran grupo de pacientes de la 'práctica clínica diaria' en un escenario post aprobación al respecto de los resultados de eficacia y seguridad de dabigatrán respecto a warfarina.

Un detalle importante, aunque el seguimiento sea corto para un ensayo desde un punto académico tradicional o analítico, es que este trabajo muestra una nueva aproximación a estos estudios, al introducir un mecanismo dinámico que puede permitir la introducción de un nuevo tratamiento farmacológico y generar datos que pueden ser relevantes para los reguladores y dirigentes de la salud pública, pero obviamente para ello al menos en nuestro país va a ser complejo dada la atomización de nuestro sistemas de información y escasa conectividad entre ellos. Lo que está claro es que variantes de este modelo mostrado en el artículo pueden mejorar la evaluación continua del balance beneficio-riesgo que puede ser importante para establecer nuevos paradigmas a la hora de otorgar nuevas licencias e indicaciones para productos médicos.

El estudio muestra limitaciones al depender de la información de prescripción que proviene de datos de los hospitales y médicos generales, y la selección de los tratamientos al estar fuera de un ensayo va a estar condicionada por las características de los pacientes que obviamente ya condiciona de salida el pronóstico. Tampoco

se conoce cuál era el tiempo en rango terapéutico con warfarina lo que limita la interpretación de los resultados. La información de los resultados de eficacia y seguridad también proviene de esas bases de datos lo que puede condicionar parcialmente la calidad y fiabilidad de la información. Obviamente una de las fortalezas es el importante número de pacientes incluidos en dicho seguimiento.

Podemos concluir que estamos ante un estudio interesante y necesario, del que probablemente debamos sentir envidia en cuanto a organización sanitaria ya que en España, al menos por nuestros sistemas de información sanitaria, sería de imposible la realización en el momento actual. Lo que está claro es que es muy importante ir conociendo qué sucede fuera de los ensayos clínicos con los nuevos fármacos y así poder conocer su eficacia y seguridad en la 'práctica clínica real' y este estudio es un buen ejemplo.

---

## Referencia

[Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate and Warfarin in "Real-World" Patients With Atrial Fibrillation. A Prospective Nationwide Cohort Study](#)

- Torben Bjerregaard Larsen, Lars Hvilsted Rasmussen, Flemming Skjøth, Karen Margrete Due, Torbjörn Callréus, Mary Rosenzweig, Gregory Y.H. Lip.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 61(22):2264-2273.

## Web Cardiología hoy

[Resultados en la 'práctica clínica diaria' de dabigatrán en la fibrilación auricular. Registro nacional danés](#)

# Eficacia y seguridad de la triple terapia con prasugrel en el intervencionismo con anticoagulación oral

Dr. Rafael Vidal Pérez

7 de junio de 2013

Estudio prospectivo que analiza las diferencias en tasas de sangrado en pacientes sometidos a implante de stent farmacoactivo y que son tratados con un régimen de seis meses de aspirina y anticoagulación oral junto con prasugrel o clopidogrel.

El objetivo del estudio fue evaluar si el prasugrel puede servir como un alternativa al clopidogrel en pacientes con triple terapia. Esta investigación nace de la situación actual en la que aproximadamente el 10% de los pacientes que recibe doble antiagregación tras intervención coronaria percutánea tiene una indicación para anticoagulación oral y por tanto necesitarán una triple terapia. El antagonista del receptor de ADP estándar en esta situación es el clopidogrel. Datos al respecto de prasugrel como parte de la triple terapia no estaban disponibles.

La metodología planteada fue la siguiente: se analizaron de forma consecutiva una serie de 377 pacientes que fueron sometidos a implante de stent farmacoactivo y que tenían indicación para anticoagulación oral entre febrero de 2009 y diciembre de 2011 que fueron tratados bajo un régimen de seis meses de aspirina y anticoagulación oral junto con prasugrel o clopidogrel. El objetivo primario fue un compuesto de sangrado mayor y menor definido por *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) a los seis meses. El objetivo secundario fue un compuesto de muerte, infarto de miocardio, ictus isquémico, o trombosis de stent definitiva.

Los resultados comunicados fueron que 21 pacientes (5,6%) recibieron prasugrel en lugar de clopidogrel. Estos pacientes tenían un perfil de riesgo mayor al inicio, y la mayoría tenían alta reactividad plaquetaria al clopidogrel. Sangrado mayor y menor definido por TIMI ocurrieron significativamente más a menudo en prasugrel comparado con el grupo de clopidogrel (6 [28,6%] vs. 24 [6,7%]; *hazard ratio* (HR) sin ajustar: 4,6; Intervalo de confianza [IC] 95%: 1,9-11,4;  $p < 0,001$ ; HR ajustado: 3,2; IC 95%: 1,1-9,1];  $p = 0,03$ ). No hubo diferencias significativas en relación con el objetivo

combinado secundario isquémico (2 [9,5%] vs. 25 [7,0%]; HR sin ajustar: 1,4; IC 95%: 0,3-6,1];  $p = 0,61$ ).

Los autores concluyen que estos hallazgos sugieren que la sustitución de prasugrel por clopidogrel en pacientes que necesitan triple terapia aumenta el riesgo de sangrado. Sin embargo, serán necesarios estudios específicos aleatorizados para definir el papel de los nuevos antagonistas de los receptores de ADP en este escenario.

## Comentario

Los datos previos de estudios retrospectivos hablan de un incremento de las tasas de sangrado de tres a cinco veces cuando se asocia una terapia triple en comparación con distintas combinaciones de doble terapia. Pero cuando se habla de pronóstico en relación a isquemia, un metaanálisis de estudios no aleatorizados había sugerido que la triple terapia podía ser más eficaz que la doble en la prevención de eventos cardiovasculares mayores y que existía una reducción significativa de todas las causas de mortalidad. Las guías actuales por tanto sugieren utilizar la triple terapia con anticoagulantes orales si el paciente va a recibir un stent coronario.

Durante años el clopidogrel ha sido el antiplaquetario estándar tras implante de stent coronario por su perfil de seguridad y eficacia, pero es sabido que su distribución no es uniforme y se transforma lentamente en su metabolito activo lo que lleva a un número sustancial de pacientes a presentar bajo tratamiento alta reactividad plaquetaria (ARP), un problema que se ha asociado a un incremento significativo de episodios isquémicos. Los nuevos plaquetarios como prasugrel o ticagrelor han aparecido para tratar de superar las limitaciones de clopidogrel y las guías recomiendan estos nuevos antiagregantes tras un intervencionismo sobre todo como alternativa al clopidogrel si existe ARP, sin embargo, no teníamos datos al respecto de prasugrel dentro de un esquema de triple terapia hasta este estudio.

Dentro de las limitaciones destaca la ausencia de aleatorización, el escaso número de pacientes incluidos lo que limita la potencia estadística del estudio para ajustar por factores de confusión, y es una población mixta donde los pacientes con prasugrel presentan ARP; lo que limita de forma importante la extrapolación de los resultados. Lo que hace que sea realmente un estudio para generar hipótesis y que probablemente motive estudios con los nuevos antiplaquetarios en este escenario de pacientes de alto riesgo tanto isquémico como de sangrado.

En un editorial acompañante al artículo, Paul A. Gurbel y Udaya S. Tantry, afirman con criterio que el balancear la intensidad de las dos terapias (antiagregación y anticoagulación) es un acto delicado, proponen que ese balanceo pueda ser facilitado por métodos de laboratorio que valoren tanto la coagulación como la reactividad plaquetaria en estos pacientes propensos al sangrado y la trombosis.

Comparto completamente la conclusión de los autores en que se necesita una cantidad de trabajo sustancial antes de que se pueda coadministrar anticoagulación oral junto con un inhibidor P2Y12 potente como el prasugrel.

---

## Referencia

[Triple Therapy With Aspirin, Prasugrel, and Vitamin K Antagonists in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation and an Indication for Oral Anticoagulation](#)

- Nikolaus Sarafoff, Amadea Martischinig, Jill Wealer, Katharina Mayer, Julinda Mehilli, Dirk Sibbing, Adnan Kastrati.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 61(20):2060-2066.

## Web Cardiología hoy

[Eficacia y seguridad de la triple terapia con prasugrel en el intervencionismo con anticoagulación oral](#)

# Troponina de alta sensibilidad vs. troponina convencional. ¿Qué aportan?

Dr. Juan Quiles Granada

10 de junio de 2013

Estudio que compara la troponina de alta sensibilidad (hs-cTnT) y la troponina T estándar (cTnT) para el diagnóstico del infarto agudo en la práctica clínica diaria en el servicio de urgencias.

La troponina es el marcador de referencia para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. La sensibilidad de dicho test y su precisión en el rango bajo de medición se ha ido mejorando con el tiempo y recientemente se han introducido las troponinas de alta sensibilidad, con la intención de mejorar la precisión diagnóstica. Los estudios realizados hasta el momento incluyen pacientes seleccionados con dolor torácico. La novedad del estudio publicado en JAMA es que compara los dos marcadores en una población no seleccionada que acude al departamento de urgencias. Se incluyeron 2.384 pacientes consecutivos ( $60 \pm 21$  años, 52% mujeres) atendidos en el servicio de urgencias durante un periodo de dos meses, en los que se midieron ambos marcadores. Los pacientes fueron clasificados en función del diagnóstico al alta. Se registraron los reingresos en urgencias así como la mortalidad, con un periodo de seguimiento de  $239 \pm 49$  días.

En total se registraron 720 reingresos y 101 casos de muerte. Los pacientes estudiados consultaron por IAM (53 pacientes), dolor torácico (440 pacientes), disnea (286), enfermedades cardiacas agudas o crónicas (785 pacientes) y enfermedades neurológicas (540 pacientes), siendo el resto de diagnósticos diversas condiciones. La habilidad diagnóstica de la troponina convencional y de alta sensibilidad se comparó para el diagnóstico de IAM, con el resultado de un área bajo la curva ROC de  $0,91 \pm 0,02$  vs.  $0,90 \pm 0,03$ ;  $P = 0,31$ ). Utilizando el percentil 99 como punto de corte, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infarto en la población fue del 91% y 74% para hs-cTnT y del 89% y 80% para la troponina estándar. La troponina de alta sensibilidad detectó significativamente más pacientes con problemas cardiológicos (área bajo la curva ROC  $0,77 \pm 0,01$  vs.  $0,67 \pm 0,01$ ;  $P < 0,001$ ). Tanto la hs-cTnT como la troponina estándar fueron predictores de reingresos en urgencias, pero no de mortalidad, sin embargo, tras un análisis de regresión, ninguno de los dos marcadores fueron predictores de reingresos ni de la combinación de reingresos o mortalidad.

Con estos datos, los autores concluyen que en una población no seleccionada de pacientes que acuden a urgencias, la rentabilidad diagnóstica tanto de la troponina de alta sensibilidad como la convencional no difieren. Con la troponina de elevada sensibilidad se detectan más enfermedades cardíacas, sin embargo, no predice de forma independiente ni los reingresos en urgencias ni la mortalidad por cualquier causa.

## Comentario

Los resultados de este estudio son interesantes sobre todo porque se aplican al mundo real. Pueden parecer contradictorios a otros estudios que analizan la eficacia diagnóstica de la troponina de alta sensibilidad, sin embargo, estos estudios han sido realizados en poblaciones seleccionadas de pacientes con dolor torácico, con una elevada prevalencia de la enfermedad. En esta investigación los pacientes no son seleccionados y la menor prevalencia de infarto respecto al resto de estudios lo confirma. La troponina fue solicitada a discreción del médico que atendía al paciente, y simultáneamente se midió la troponina de alta sensibilidad. Los resultados no indican que sea mejor utilizar la troponina de alta sensibilidad, siendo su rendimiento diagnóstico para la detección de infarto muy parecida. La utilización de la troponina de alta sensibilidad sí que mejora la detección de enfermedades cardíacas, pero para el caso del infarto, la especificidad es menor que la troponina convencional, lo que puede llevar a un mayor número de falsos positivos y diagnósticos erróneos de infarto.

---

## Referencia

[High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared With Standard Troponin T Testing on Emergency Department Admission: How Much Does It Add in Everyday Clinical Practice?](#)

- Angelika Hammerer-Lercher, Thomas Ploner, Sabrina Neururer, Peter Schratzberger, Andrea Griesmacher, Otmar Pachinger, Johannes Mair.
- J Am Heart Assoc. 2013; 2: e000204.

## Web Cardiología hoy

[Troponina de alta sensibilidad vs. troponina convencional. ¿Qué aportan?](#)

# ¿Cuál es la cifra objetivo de presión arterial en pacientes cardiopatía isquémica?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

12 de junio de 2013

Metaanálisis de 15 ensayos clínicos con más de 65 mil pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, donde se evalúan *endpoints* de morbimortalidad según el grado control de presión arterial (PA).

La mayoría de las directrices de contexto para el tratamiento de la hipertensión como el *Joint National Committee-7* recomienda una presión arterial objetivo <140/90 mmHg para los pacientes hipertensos, siendo este más agresivo (<130/80 mmHg) para los pacientes con enfermedad coronaria (EC), basado en gran medida en un consenso de expertos.

El objetivo de este trabajo es evaluar los objetivos de presión arterial en pacientes con EC a partir de la base de datos PUBMED, EMBASE y CENTRAL. Se seleccionaron los siguientes estudios: ensayos clínicos aleatorios (ECA) que versaban sobre tratamiento antihipertensivo en pacientes con EC, con al menos 100 pacientes, y que pretendían obtener una presión sistólica  $\leq 135$  mmHg en el grupo de control intensivo y  $= <140$  mmHg en el grupo de control y con seguimiento durante al menos un año y con objetivo de evaluación de morbimortalidad cardiovascular. Los resultados de eficacia se extrajeron de los siguientes *endpoints*: mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, insuficiencia cardíaca y revascularización.

Se identificaron 15 ECA que reclutaron 66.504 participantes con 276.328 pacientes-año de seguimiento. El grupo de control intensivo ( $\leq 135$  mmHg) se asoció con una disminución de 15% en la tasa de insuficiencia cardíaca y 10% de disminución en la tasa de ictus, debido en gran medida por los ECA incluidos con un grupo de control más intensivo ( $\leq 130$  mmHg), con resultados similares para la muerte y muerte cardiovascular, asociándose sin embargo, a un aumento del 105% en el riesgo de hipotensión. El grupo de control más intensivo ( $\leq 130$  mmHg) también se asoció con una reducción del infarto de miocardio y angina de pecho. Los resultados fueron similares en un modelo Bayesiano de efectos aleatorios. Además, cuanto más baja era



la PA se relacionaba con mejoría (en base a análisis de regresión) para los resultados de infarto de miocardio, apoplejía, insuficiencia cardiaca y angina.

El presente estudio sugiere que en los pacientes con EC, un intensivo control de la PA sistólica  $\leq$  a 135 mmHg y, posiblemente, a  $\leq$ 130 mmHg se asoció con una reducción modesta en el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardiaca, pero a expensas de la hipotensión. Tener la PA más baja fue mejor, aunque no tan consistente para el infarto de miocardio, apoplejía, insuficiencia cardiaca y angina. Se necesitan ensayos adicionales para demostrar estos hallazgos.

## Comentario

Se trata de un metaanálisis que incluye a 15 ECA con más de 65 mil pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y un seguimiento muy largo donde se evalúan *endpoints* de morbimortalidad según el control de PA. El objetivo era examinar si un control estricto en estos pacientes en cuanto a una PAs  $\leq$ 135 mmHg es seguro y sobre todo si se asocia a menos morbimortalidad. Se obtiene en el análisis, a diferencia de los últimos ECA cuyos resultados han dado una gran relevancia a lo que llamamos "curva en J", que un control más estricto de estos pacientes presenta una ligera mejoría de morbimortalidad (ACV, IAM e IC) a cambio de un incremento de episodios de hipotensión. Además, un dato importante de este metaanálisis, es la tendencia hacia mantener la mejoría bajando la PA, sin embargo, no se puede demostrar este aspecto con PA <110 mmHg.

A pesar de que los datos son muy interesantes y provocan un discreto cambio en el paradigma de los últimos años, hay que tener en cuenta que los ECA analizados son sobre el uso de fármacos y no sobre el empleo de una estrategia de control intensivo de la PA. Por otro lado, no se analiza el efecto de los fármacos utilizados. Además y como dicen los autores, el objetivo buscado de estos ECA fue reducir la Pas <140, por lo que las aseveraciones obtenidas en Pas <135 y sobre todo <130 deben de interpretarse con cautela, pues muy pocos ensayos incluidos se plantearon el último objetivo, además que la PAs fue valorada como un continuo y no con puntos de corte, por lo que los resultados no tienen que ser extrapolables. No obstante, a pesar de no establecer conclusiones definitivas, se trata de un estudio generador de hipótesis para futuro ECA que confirme este aspecto.

---

## Referencia

Blood Pressure Targets in Patients With Coronary Artery Disease: Observations from Traditional and Bayesian Random Effects Meta-Analysis of Randomised Trials

- Sripal Bangalore, Sunil Kumar, Alexander Volodarskiy, Franz H Messerli
- Heart 2013; 99:601-613.

## Web Cardiología hoy

¿Cuál es la cifra objetivo de presión arterial en pacientes cardiopatía isquémica?

# Prevención de la toxicidad miocárdica por quimioterapia

Dr. Juan Quiles Granada

14 de junio de 2013

Estudio que evalúa la eficacia de enalapril y carvedilol para prevenir la disfunción ventricular inducida por el tratamiento quimioterápico, en pacientes con enfermedades hematológicas.

El pronóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas ha mejorado sustancialmente gracias a la utilización de nuevos antineoplásicos y regímenes de tratamiento más intensivos. Sin embargo, esta nueva terapia se asocia con un mayor número de efectos adversos como la toxicidad cardíaca, por diversos mecanismos. La aparición de disfunción ventricular en estos pacientes supone una limitación de las opciones terapéuticas y de su supervivencia a largo plazo.

Los IECA y betabloqueantes han demostrado enlentecer la progresión de la disfunción ventricular y prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes de alto riesgo, así como reducir la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular postinfarto y en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluyendo pacientes con miocardiopatía secundaria a antraciclinas. Además, también han demostrado tener un efecto preventivo sobre la cardiotoxicidad de la quimioterapia en modelos animales y en pacientes en las fases precoces de la cardiotoxicidad.

El estudio OVERCOME fue diseñado para evaluar el efecto de enalapril y carvedilol sobre la prevención del desarrollo de disfunción ventricular en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva. El estudio fue realizado en el Hospital Clínic de Barcelona. Se incluyeron pacientes en ritmo sinusal, con función ventricular conservada (FEVI  $\geq 50\%$ ), con un diagnóstico reciente de leucemia aguda y que iban a ser sometidos a quimioterapia intensiva. También se incluyeron pacientes con linfoma refractario y mieloma múltiple que iban a ser sometidos a autotrasplante de médula ósea. Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, FEVI  $< 50\%$ , infarto previo o enfermedad coronaria documentada, valvulopatía o miocardiopatía significativa, insuficiencia renal o hepática, tratamiento actual con IECA o

betabloqueante, presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, asma, BAV, bradicardia sinusal (FC <60 lpm), fibrilación auricular o necesidad de antiarrítmicos de clase I.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir o no el tratamiento con enalapril y carvedilol, los cuales se iniciaban simultáneamente al menos 24 horas antes del primer ciclo de quimioterapia (enalapril 2,5 mg/12h, con incrementos graduales cada 3-6 días hasta 5 o 10 mg/12h en función de las cifras de presión arterial y función renal; carvedilol 6,25 mg/12h con incrementos similares hasta 25 mg/12h). Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses, y como objetivos del estudio se midió el cambio de la fracción de eyección desde el valor basal, medido por ecocardiografía y resonancia cardiaca. Ante la sospecha de insuficiencia cardiaca durante el estudio, se realizó estudio cardiológico completo al paciente para confirmar el diagnóstico, y si se confirmaba la disfunción ventricular se consideraba que el paciente había alcanzado un evento.

Se incluyeron 90 pacientes ( $50 \pm 13$  años; 43% mujeres), y se asignaron 45 pacientes a cada estrategia. A los seis meses, en el grupo de tratamiento no se observó ningún cambio en la fracción de eyección ventricular, mientras que en el grupo control se observó una reducción, resultando en una diferencia absoluta de -3,1% con ecocardiografía ( $p = 0,035$ ), y de -3,4% con resonancia cardiaca ( $p = 0,09$ ). La diferencia absoluta en la FEVI en función del tratamiento recibido fue de -6,38% (IC 95% -11,9 a -0,9) en pacientes con leucemia aguda y de -1,0% (IC 95% : -4,5 a 2,5) en pacientes con trasplante de médula ósea autólogo ( $p = 0,08$  para la interacción). Comparado con los controles, los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron una menor incidencia de la combinación de muerte o insuficiencia cardiaca (6,7% vs. 22%  $p = 0,036$ ) y de la combinación de muerte, insuficiencia cardiaca o FEVI final <45% (6,7% vs. 24,4%  $p = 0,02$ ).

Con estos datos, los autores concluyen que el tratamiento combinado con enalapril y carvedilol puede prevenir la disfunción ventricular inducida por quimioterapia.

## Comentario

Este estudio piloto sugiere que el tratamiento concomitante de enalapril y carvedilol puede prevenir la disfunción ventricular en pacientes con hemopatías malignas tratadas con los actuales regímenes de quimioterapia que utilizan altas dosis. Además, los eventos clínicos fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con estos fármacos.

Los resultados del estudio pueden tener importantes implicaciones clínicas, ya que millones de pacientes con cáncer son tratados con quimioterapia en todo el mundo cada año, aunque los beneficios demostrados en este estudio piloto deben ser confirmados en estudios prospectivos controlados más grandes.

Algunas de las críticas que se han hecho al estudio son que dos tercios de las muertes se relacionaron con complicaciones infecciosas en el contexto de neutropenia posterior a la quimioterapia, por lo que es difícil dilucidar si enalapril y carvedilol podrían haber influido en la mortalidad. Además, en una editorial que acompaña al artículo, se critica que el estudio no tuviera un diseño ciego, que no comparara cada uno de los fármacos de forma independiente y que los métodos de detección de la función ventricular, fueron en cierta medida inadecuados.

---

## Referencia

[Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies The OVERCOME Trial \(prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies\)](#)

- Xavier Bosch, Montserrat Rovira, Marta Sitges, Ariadna Domènech, José T. Ortiz-Pérez, Teresa M. de Caralt, Manuel Morales-Ruiz, Rosario J. Perea, Mariano Monzó y Jordi Esteve.
- J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):2355-2362.

## Web Cardiología hoy

[Prevención de la toxicidad miocárdica por quimioterapia](#)

# ¿Qué novedades tenemos en las nuevas guías de hipertensión?

Dr. Juan Quiles Granada

17 de junio de 2013

Durante el congreso de la Sociedad Europea de Hipertensión, se acaban de publicar y dar a conocer las nuevas guías del manejo de la hipertensión arterial. Presentamos las principales novedades.

El documento actualiza las guías publicadas en 2007. Durante este periodo de seis años, se han realizado importantes estudios y se han publicado muchos nuevos resultados tanto en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con HTA. Estas son, en resumen, las principales novedades que aparecen en las nuevas guías:

1. Se actualizan los datos epidemiológicos sobre la hipertensión y el control de la presión arterial (PA) en Europa: en general, la prevalencia de la hipertensión parece ser alrededor de 30-45% de la población general, con un fuerte aumento con la edad. Parece haber diferencias notables en los niveles medios de PA en todos los países, sin ninguna tendencia sistemática hacia un cambio de la PA en la última década.
2. Fortalecimiento del valor pronóstico de la monitorización de la presión arterial en el hogar (AMPA) y de su papel en el diagnóstico y manejo de la hipertensión, junto al monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA): un aspecto que es nuevo en las directrices 2013 es un énfasis en el MAPA. La principal ventaja es que proporciona un gran número de mediciones fuera del entorno médico. Además, estas mediciones de PA están más estrechamente correlacionadas con el daño de órgano y los eventos cardiovasculares que las mediciones de presión sanguínea en la consulta.
3. Actualización de la importancia pronóstica de la PA nocturna, la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada.
4. Énfasis en la integración de la PA, los factores de riesgo cardiovasculares, la lesión de órgano diana asintomática y las complicaciones clínicas de la enfermedad en la evaluación de riesgo cardiovascular total: actualización de las tablas de cálculo de riesgo.

5. Actualización de la importancia pronóstica de la lesión de órgano diana asintomática, incluyendo:
  - Presión de pulso en ancianos  $\geq 60$  mmHg
  - Hipertrofia ventricular (ECG o ecocardiograma)
  - Aumento del grosor íntima media carotídeo ( $>0,9$  mm) o presencia de placa carotídea
  - Velocidad carótido-femoral (PWV  $> 10$  m/s)
  - Índice Tobillo Brazo  $< 0,9$
  - Filtrado glomerular 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - Microalbuminuria (30-300 mg/24h; índice albúmina-creatinina 30-300 mg/g)
6. Reconsideración del riesgo del sobrepeso y del objetivo del índice de masa corporal (IMC) en la hipertensión.
7. Actualización de la HTA en los jóvenes.
8. Inicio del tratamiento antihipertensivo. Más criterios basados en la evidencia y sin tratamiento farmacológico de la PA normal-alta.
9. Objetivo de PA para el tratamiento: unificación del objetivo de tratamiento en  $< 140$  mmHg tanto en los pacientes de riesgo cardiovascular alto como bajo.
10. Enfoque liberal a la monoterapia inicial, sin ningún grado de prioridad entre las recomendaciones.
11. Esquema revisado para la utilización de combinaciones de dos medicamentos.
12. Nuevos algoritmos terapéuticos para alcanzar la PA deseada.
13. Sección ampliada sobre las estrategias terapéuticas en condiciones especiales.

14. Recomendaciones revisadas sobre el tratamiento de la hipertensión en los ancianos.
15. Recomendaciones sobre tratamiento farmacológico de los octogenarios.
16. Especial atención a la hipertensión resistente y nuevos enfoques de tratamiento.
17. Una mayor atención a la terapia basada en la afectación de órgano diana.
18. Nuevos enfoques para el manejo de la enfermedad hipertensiva crónica.

## Comentario

Una de las principales novedades de esta guía es la de simplificar las decisiones de tratamiento con la recomendación de que todos los pacientes sean tratados con el objetivo de reducir  $<140$  mmHg la presión arterial sistólica. Se hacen algunas excepciones para las poblaciones especiales, como las personas con diabetes y las personas mayores. Para las personas con diabetes, se recomienda un objetivo  $<85$  mmHg de presión arterial diastólica. En ancianos menores de 80 años de edad, el objetivo de la presión arterial sistólica debe ser de 140 a 150 mmHg, aunque se puede aplicar el objetivo de  $<140$  mmHg si el paciente está en forma y sano.

El mismo consejo se aplica a octogenarios, aunque también hay que tener en cuenta la capacidad mental del paciente además de la salud física. Al igual que en las guías anteriores, las decisiones de tratamiento para los pacientes deben ser dictadas por su nivel global de riesgo, que incluye la evaluación de otros factores de riesgo cardiovascular, daño orgánico asintomático y la presencia o ausencia de diabetes, enfermedad cardiovascular manifiesta, o enfermedad renal crónica.

Respecto al diagnóstico, destacar la importancia creciente que se le da a la medición ambulatoria de la presión arterial frente a la medición clínica en la consulta, que es el método que hasta ahora se suele aplicar en la mayoría de ocasiones.

Respecto al tratamiento, las guías hacen énfasis en el tratamiento combinado. En aquellos pacientes con elevado riesgo cardiovascular o con niveles muy elevados de presión arterial, se debería iniciar tratamiento con una combinación en lugar de monoterapia. El principal aspecto beneficioso del tratamiento es la reducción de la presión arterial per se, en lugar de cómo se logra, por lo que las principales clases de



medicamentos (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina) tienen efectos similares en términos de la reducción de eventos cardiovasculares y por tanto las guías no establecen ninguna preferencia entre ellos. Las cinco clases diferentes de medicamentos se pueden sugerir para cualquier situación y el mantenimiento del tratamiento de la hipertensión, incluso los betabloqueantes, los cuales en ocasiones se han puesto en entredicho. Respecto a las combinaciones, se prefieren las de diuréticos con ARAII, calcioantagonistas o IECA y las de IECA o ARAII con calcioantagonistas. El doble bloqueo con IECA, ARAII e inhibidores directos de la renina no se recomienda.

También respecto al tratamiento, en este caso de la HTA resistente, se habla de la denervación renal como una terapia prometedora. La denervación renal necesita de datos adicionales de ensayos comparativos a largo plazo para establecer la seguridad y eficacia frente al mejor tratamiento médico posible y por otra parte, también hay una necesidad de determinar si las reducciones en la presión arterial obtenidos con denervación renal se traducen en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, algo que nunca se ha demostrado.

---

## Referencia

[2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension](#)

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.
- Journal of Hypertension 2013, 31:1281-1357.

## Web Cardiología hoy

[¿Qué novedades tenemos en las nuevas guías de hipertensión?](#)

# ¿Qué válvula protésica en posición aórtica aconsejarías a un paciente mayor de 65 años?

Dr. Armando V. Mena Durán

19 de junio de 2013

Estudio retrospectivo en casi 40.000 pacientes, de edades comprendidas entre 65 y 80 años, sometidos a recambio valvular aórtico entre 1991 y 1999. Mediante *propensity score* se comparan, en términos de efectividad y seguridad, los resultados de prótesis mecánicas frente a biológicas a largo plazo.

Hay escasos datos publicados, a largo plazo, que permitan comparar en sujetos mayores las válvulas mecánicas frente a las biológicas. Entre 1991 y 1999, hemos realizado el seguimiento de un grupo de pacientes, con edades comprendidas entre 65 y 80 años, sometidos a recambio valvular aórtico con válvulas protésicas mecánicas (n=14.789) y válvulas protésicas biológicas (n=24.410) en 605 instituciones a partir de la *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database* empleando las solicitudes de reembolso del Medicare (mediana, 12,6 años; máximo 17 años; mínimo 8 años) y la metodología *propensity*.

Aquellos pacientes sometidos a recambio valvular aórtico reembolsados por el Medicare (con mediana de edad de 73 años), tanto la reintervención (4%) como la endocarditis (1,9%) fueron poco frecuentes; sin embargo, el riesgo de otros eventos adversos como la mortalidad (66,5%), ACV (14,1%) o la hemorragia (17,9%) fueron altos. Los pacientes con recambio valvular biológico tuvieron un riesgo de mortalidad ajustada similar a las prótesis mecánicas (*hazard ratio* 1,04; IC 95%, 1,01-1,07), más alto de reintervención (*hazard ratio* 2,55; IC 95%, 2,14-3,03) y endocarditis (*hazard ratio* 1,60; IC 95%, 1,31-1,94), así como menor riesgo de ACV (*hazard ratio* 0,87; IC 95%, 0,82-0,93) y hemorragia (*hazard ratio* 0,66; IC 95%, 0,62-0,70). Aunque estos resultados fueron homogéneos en todos los subgrupos, los pacientes portadores de válvulas biológicas entre 65 y 69 años presentaban un incremento del riesgo absoluto de reintervención a los 12 años del 10,5%.

La tasa de mortalidad a largo plazo en aquellos pacientes que fueron sometidos a recambio valvular aórtico fue similar si se emplearon válvulas mecánicas o biológicas. Las válvulas biológicas se asociaron a mayor riesgo de reintervención y endocarditis

pero menor riesgo de ACV y hemorragia. Estos riesgos varían en función de la edad de los pacientes y las comorbilidades.

## Comentario

Anualmente en los Estados Unidos se realizan 80.000 recambios valvulares aórticos. Debido al cambio de la pirámide poblacional en los países desarrollados, estos pacientes son cada vez mayores y presentan un mayor número de comorbilidades. Aunque son muy conocidas algunas de las ventajas que, a priori, presentan las válvulas biológicas sobre las mecánicas en ciertos grupos de pacientes y viceversa, ¿contamos con instrumentos que nos permitan elegir la mejor válvula para cada paciente? La respuesta no es sencilla. Buena prueba de ello es la frecuencia con que suelen publicarse bien documentos de consenso, editoriales revisiones de expertos o artículos originales en revistas de impacto como *Circulation* o el *Journal of the American College of Cardiology* tratando de aportar a los clínicos y cirujanos herramientas para hacer la mejor elección. En este contexto se publica este trabajo de Brennan y cols.

Sin duda la primera virtud que se debe reconocer a este trabajo retrospectivo es su diseño, con un tamaño muestral de casi 40.000 pacientes y una mediana de seguimiento de más de 12 años, se sitúa entre los mayores estudios publicados hasta la fecha. En segundo lugar hay que resaltar que el precio que hay que pagar por el recambio valvular aórtico en esta población es muy alto: una mortalidad del 66,5% y una tasa de ACV del 14,1%. Esta cifra parece alarmante ya que, a la luz de datos publicados por otros autores como Birkmeyer en el año 2000 o los procedentes del estudio conjunto Edinburg y la Administración de Veteranos, poca o nada de mejoría en los resultados de mortalidad a largo plazo habríamos obtenido en los mayores de 70 años operados en los años 90 respecto de los pacientes operados en los años 70. Algunos autores señalan que aunque los grupos de edad sean similares la población que se opera actualmente presenta más comorbilidades, por lo que las tasa de mortalidad y ACV están más en relación con su pluripatología que con fallos de la prótesis.

Aunque globalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 12 años entre válvulas mecánicas y biológicas, es interesante señalar que la mortalidad es superior en los pacientes tratados con válvulas biológicas más allá de los nueve años de seguimiento como ya habían señalado otros autores. Como cabía esperar las válvulas mecánicas se asociaron con una mayor durabilidad pero más hemorragias y ACV, aunque esto no se ha demostrado en los estudios aleatorizados en los que los pacientes tratados con válvulas mecánicas se

anticoagularon de forma óptima. La tasa de endocarditis fue globalmente mayor, y de forma consistente (tras ajuste por *propensity*), en los pacientes con recambio de válvula aórtica biológica.

Entre las limitaciones de este estudio cabe señalar: su carácter retrospectivo, a pesar del empleo de *propensity score*, que no lo hace indemne a la existencia de posibles factores de confusión no contemplados en el diseño; el empleo de las válvulas mecánicas o biológicas fue a discreción del cirujano, lo que introduce un sesgo ya que estas suelen emplearse en la población más sana; y, por último, que los cambios en el diseño de válvulas mecánicas y biológicas a lo largo de los años contemplados en este estudio puede haber tenido un impacto en los resultados evaluados a largo plazo en este trabajo.

Por tanto, aunque la edad debe seguir siendo un criterio fundamental a la hora de elegir el tipo de prótesis a implantar en un recambio valvular aórtico, deben entrar en la ecuación otros factores como las comorbilidades y la esperanza de vida. Del estudio de Brennan y cols. pueden extraerse varias conclusiones prácticas:

En pacientes mayores de 70 años, las bioprótesis ofrecen al menos los mismos resultados en términos de supervivencia que las mecánicas con menor riesgo de hemorragia y ACV, aunque el riesgo de endocarditis y reintervención sea ligeramente superior.

En pacientes entre 65 y 70 años, las prótesis mecánicas ofrecen una menor mortalidad y riesgo de reintervención, a largo plazo, que las válvulas biológicas a expensas de un mayor riesgo de hemorragia y ACV.

En aquellos pacientes mayores con insuficiencia renal, las prótesis biológicas ofrecen una ventaja sin incremento del riesgo de endocarditis o reintervención.

En definitiva, aunque la decisión final debe tomarla el paciente, es nuestro deber ofrecerle toda la información necesaria para una óptima elección: SU elección, plenamente consciente de los riesgos asumidos.

---

## Referencia

Long-Term Safety and Effectiveness of Mechanical versus Biologic Aortic Valve Prostheses in Older Patients: Results From the Society Of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database

- Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED; DEcIDE AVR (Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness-Aortic Valve Replacement) Research Team.
- Circulation. 2013 Apr 23; 127(16):1647-55.

## Web Cardiología hoy

¿Qué válvula protésica en posición aórtica aconsejarías a un paciente mayor de 65 años?

# Uso de dabigatrán en la 'práctica clínica diaria'. Datos post-comercialización en Dinamarca

Dr. Rafael Vidal Pérez

21 de junio de 2013

Diseño de cohortes farmacoepidemiológico basado en registros a nivel nacional en Dinamarca, comparando a los pacientes con un diagnóstico de fibrilación auricular que recibieron una prescripción de dabigatrán o un antagonista de la vitamina K durante los cuatro primeros meses de postcomercialización, evaluando tasas de episodios tromboembólicos y sangrados.

El objetivo del estudio parte de que el dabigatrán había sido recientemente aprobado (2011) para anticoagular a pacientes con fibrilación auricular (FA); los datos en relación con su uso en la 'práctica clínica diaria' y su comparativa en cuanto a efectividad y seguridad son escasos. Para ello los autores de este trabajo plantearon un diseño de cohortes farmacoepidemiológico.

Utilizaron registros a nivel nacional (*National Prescription Register & Danish National Patient Register*) en Dinamarca para identificar a los pacientes con un diagnóstico de FA intrahospitalario o ambulatorio que recibieron una prescripción de dabigatrán 110 o 150 mg, o un antagonista de la vitamina K (AVK), entre el 22 de agosto y el 31 de diciembre de 2011. Los *hazard ratios* (tasas de riesgo) para episodios tromboembólicos (ictus isquémico, ataque isquémico transitorio y embolismo arterial periférico) y sangrados fueron estimados mediante el uso de análisis de regresión de Cox en todos los pacientes y estratificados, según el uso previo de AVK, durante un periodo de seguimiento de cuatro meses.

Dentro de los resultados hay que destacar que en ese periodo de inicio de comercialización, 1.612 (3,1%) y 1.114 (2,1%) pacientes recibieron una prescripción de dabigatrán 110 y 150 mg, y 49.640 (94,8%) AVK. Los pacientes tratados con dabigatrán 150 mg eran más jóvenes y con menos comorbilidades que aquellos tratados con dabigatrán 110 mg y AVK, ocurriendo lo mismo en los pacientes *naïve* para AVK (que nunca recibieron el fármaco) como en aquellos que usaban AVK previamente. Las recomendaciones para su uso establecidas por la *European Medicine Agency* (EMA) fueron seguidas en el 90,3% y 55,5% de los pacientes tratados con 110 y 150 mg. Los

pacientes tratados con 150 mg de dabigatrán que no cumplían las recomendaciones de la EMA, fueron los mayores de 80 años, pacientes con enfermedad renal o hepática, pacientes con sangrados previos. Comparados con los AVK, el riesgo tromboembólico asociado a dabigatrán 110 y 150 mg fue de un HR 3,52 (1,40-8,84) y 5,79 (1,81-18,56) en usuarios previos de AVK, y el HR 0,95 (0,47-1,91) y 1,14 (0,60-2,16) pacientes *naïve* para AVK. El riesgo de sangrado estaba incrementado en aquellos usuarios previos de AVK que recibían dabigatrán 110 mg, pero no en los pacientes con dabigatrán 150 mg, ni en los usuarios *naïve* de AVK.

Ante estos resultados los autores concluyeron que existían desviaciones al respecto de las recomendaciones de la EMA en cuanto al uso del dabigatrán, y que estas eran más frecuentes entre los pacientes con 150 mg. Los datos deben interpretarse con cautela, ya que según afirman los autores, el uso de dabigatrán en pacientes *naïve* para AVK pareció seguro. En cambio se encontró que había un riesgo incrementado de tromboembolismo y sangrado con dabigatrán entre los pacientes con uso previo de AVK, lo que se consideró como inesperado y que podría estar reflejando la selección de pacientes y las "estrategias de cambio o *switching*" en estos pacientes.

## Comentario

Destacar que este es un estudio realizado en Dinamarca con una fuente de datos similar (pero no la misma) a la de otro artículo previamente comentado en este blog ([Resultados en la 'práctica clínica diaria' de dabigatrán en la fibrilación auricular. Registro nacional danés](#)), lo que permite observar que según la recogida de datos y tiempo seguimiento se pueden observar resultados un tanto diferentes.

Este estudio muestra elementos interesantes de cómo fue la adopción de un nuevo tratamiento en un país donde no se presentaron restricciones a su uso, en los primeros cuatro meses tras su aprobación fue prescrito aproximadamente al 5% de los pacientes con anticoagulación por FA. Es digno de mención que a veces la adopción de tratamientos no se realiza con el celo adecuado lo que puede conducir a errores que pueden dañar la imagen de un producto o conducir a datos de alarma probablemente falsos si no se realiza una correcta prescripción. Así la dosis de 150 mg se prescribió erróneamente en un 45% de los paciente (o bien por bajo riesgo o presencia de contraindicaciones).

Si nos centramos en otros datos del estudio es muy interesante que el uso principal que le dieron en Dinamarca a los nuevos fármacos fue la indicación en el paciente que nunca ha recibido AVK con excelentes resultados tanto con 110 (51,5% de ese

grupo) como con 150 mg (68,7% de ese grupo), que curiosamente no es la indicación mayoritaria en nuestro país dadas las recomendaciones del Ministerio de Sanidad.

Los datos un tanto desconcertantes en 'práctica clínica diaria' y que no se corresponden ni con el ensayo clínico RE-LY ni con el registro comentado previamente de JACC son los que se encontraron en los primeros 4 meses en los pacientes que recibían previamente AVK y se cambiaba a dabigatrán donde la reducción del riesgo tromboembólico no fue lo esperado sino lo contrario para ambas dosis, así como un mayor riesgo de sangrado en la dosis en la que esperaríamos un menor riesgo (110 mg).

Las explicación más plausible a este fenómeno es que los pacientes en los que se realiza el cambio son peores, sea por cumplimiento terapéutico o por factores de riesgo/comorbilidades lo cual se confirma viendo las características de estos pacientes; otro motivo es que quizás el cambio o *switch* pueda no haberse hecho con el suficiente cuidado, lo que puede afectar tanto al riesgo de embolia o sangrado. Un dato curioso es que los pacientes que habían recibido previamente AVK y que eran tratados con dabigatrán 110 mg tenían un mayor puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED que los de 150 mg. Otra comorbilidad no conocida y que no se registró en este estudio y con importancia posterior como se ha reconocido en estos años en ficha técnica es la función renal, en estos pacientes no se disponía de dicha información que podría haber condicionado este resultado inesperado.

La mayor fortaleza de este estudio es el uso de una base de datos nacional de pacientes con FA no seleccionada y que se ha validado con métodos farmacoepidemiológicos, lo que de nuevo es de admirar desde la perspectiva atomizada de nuestro sistema sanitario español. La mayor limitación es el corto periodo de seguimiento empleado.

Mi mensaje final sería el extraordinario valor de estos registros postcomercialización que nos van apuntalando en qué poblaciones de la 'práctica clínica diaria' el beneficio de estos nuevos fármacos puede ser mayor (aquí tendríamos las nuevas indicaciones de anticoagulación para FA), y la importancia de la valoración de comorbilidades y cumplimiento de nuestros pacientes que puede impedir el beneficio esperado de estos fármacos. Debemos recordar también que el cambio de AVK a dabigatrán debe hacerse como se recomienda para probablemente evitar consecuencias como las que se observan en este estudio, con limitaciones importantes debidas a su diseño observacional, basado en bases de datos y con algunas informaciones incompletas esenciales como la función renal.



---

## Referencia

Dabigatran Use in Danish Atrial Fibrillation Patients in 2011: A Nationwide Study

- Rikke Sørensen, Gunnar Gislason, Christian Torp-Pedersen, Jonas Bjerring Olesen, Emil L Fosbøl, Morten W Hvidtfeldt, Deniz Karasoy, Morten Lamberts, Mette Charlot, Lars Køber, Peter Weeke, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen.
- BMJ Open 2013;3:e002758.

## Web Cardiología hoy

Uso de dabigatrán en la 'práctica clínica diaria'. Datos post-comercialización en Dinamarca

# Estatinas para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar recurrente

Dr. Juan Quiles Granada

24 de junio de 2013

Estudio que analiza el efecto del tratamiento con estatinas en pacientes ingresados por tromboembolismo pulmonar reciente sobre las recurrencias de los mismos.

Los pacientes con tromboembolismo venoso idiopático tienen un alto riesgo de recurrencia durante y después de la interrupción del tratamiento anticoagulante. Varios estudios sugieren que el tratamiento con estatinas reduce la incidencia de un primer episodio de tromboembolismo venoso, pero se carece de datos sobre los efectos en los pacientes con un episodio previo. El estudio presentado, examina el efecto del tratamiento con estatinas sobre el riesgo de embolia pulmonar recurrente.

Para ello, se utilizan los datos del Registro PHARMO, en la población holandesa. Los pacientes hospitalizados por un episodio agudo de embolia pulmonar (TEP) fueron identificados entre 1998 y 2008 y la utilización de estatinas y de los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron identificados a partir del alta hospitalaria y durante el seguimiento. Se evaluó la asociación entre el uso de estatinas (variable en el tiempo) y la incidencia de recurrencias, eventos cardiovasculares y la muerte mediante el análisis de regresión de Cox.

La edad media fue de 61 (17) años. La duración mediana del tratamiento con AVK después de un TEP agudo fue de 199 (45-3.793) días. Un 24% de los pacientes (n=737) tenían al menos una prescripción de estatinas durante el periodo de seguimiento y la duración media de la terapia con estatinas fue de 1.557 (5 a 4.055) días. Durante una mediana de seguimiento de 1.529 (1-4.155) días, 285 (9,2%) pacientes experimentaron una recurrencia. El tratamiento con estatinas se asoció con un menor riesgo de TEP recurrente [HR 0,50; IC 95%: 0,36 a 0,70], durante y después de la interrupción del tratamiento con AVK. Una relación dosis-respuesta se observó en cuanto a potencia, con la mayor reducción en las personas tratadas con las estatinas más potentes. Por último, el tratamiento con estatinas también redujo el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa.

Con estos datos los autores concluyen que el tratamiento con estatinas disminuye el riesgo de TEP recurrente, independientemente del tratamiento con AVK. El tratamiento con estatinas puede ser una alternativa atractiva al tratamiento anticoagulante en el tratamiento a largo plazo del TEP.

## Comentario

Las estatinas son un tratamiento establecido para la prevención primaria y secundaria de un evento aterotrombótico. En el estudio que presentamos, las estatinas se relacionan también con una reducción del riesgo de tromboembolismo pulmonar recurrente en pacientes que han sufrido un evento reciente. El riesgo ajustado de TEP recurrente fue inferior en un 50% entre los pacientes que tomaban estatinas. El grupo tratado con estatinas estaba compuesto de pacientes de mayor edad, con menor proporción de varones, con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, mayor frecuencia de diabetes y tratados con menor frecuencia con tratamiento antiplaquetario adicional.

Se observó también una relación entre la potencia de las estatinas y el nivel de prevención, de tal forma que entre los individuos expuestos a las estatinas, que ofrecía >40% de reducción de LDL, el HR ajustado fue de 0,29 (IC 95%: 0,07 a 1,16), con estatinas que ofrecen una reducción de 20-40%, el riesgo de recurrencia de TEP fue 0,44 (IC95% 0,30 a 0,65), y, finalmente, entre aquellos con estatinas que ofrecen un <20% de la reducción de LDL, el riesgo fue de 0,88 (IC 95% 0,50 a 1,54), con una tendencia significativa. Estos datos son similares a los observados en el estudio JUPITER en el que la rosuvastatina consiguió una reducción de un 43% en la aparición de un primer evento tromboembólico.

Con los resultados de este estudio y los resultados de estudios similares, podemos afirmar que el tratamiento con estatinas es beneficioso tanto en la prevención primaria como secundaria de los eventos tromboembólicos.

---

## Referencia

[Statin Treatment and the Risk of Recurrent Pulmonary Embolism](#)

- Sara Biere-Rafi, Barbara A. Hutten, Alessandro Squizzato, Walter Ageno, Patrick C. Souverein, Anton de Boer, Victor E.A. Gerdes, Harry R. Büller, Pieter W. Kamphuisen.
- Eur Heart J 2013; 34:1800-1806.

## Web Cardiología hoy

[Estatinas para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar recurrente](#)

# Ácidos grasos omega 3: sin beneficio en pacientes de alto riesgo cardiovascular

Dra. María José Bosch Campos

26 de junio de 2013

Ensayo clínico en el que se incluyeron pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV) sin evidencia de infarto de miocardio (IM) previo. Se asignaron a tratamiento con 1 g de ácidos grasos omega 3 o placebo y se estudió el tiempo hasta la aparición de muerte u hospitalizaciones por causa cardiovascular.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 podrían disminuir el riesgo cardiovascular por sus efectos beneficiosos en procesos arrítmicos, ateroscleróticos, inflamatorios y protrombóticos. Existen ensayos clínicos previos que muestran el efecto beneficioso de los ácidos omega 3 en pacientes con infarto de miocardio previo (GISSI) o insuficiencia cardiaca (GISSI-HF). En este estudio se evaluó el beneficio potencial de esta terapia en pacientes con múltiples FRCV o enfermedad vascular aterosclerótica documentada que no hubiesen tenido previamente un IM.

En este ensayo clínico doble ciego se incluyeron pacientes reclutados por 860 médicos de atención primaria en Italia. Los criterios de inclusión fueron hombres y mujeres con múltiples FRCV o enfermedad vascular aterosclerótica pero sin antecedentes de IM. Los pacientes fueron randomizados a seguir un tratamiento con ácidos omega 3 (1 g al día) o placebo (1 g de aceite de oliva). El evento primario que se definió inicialmente fue la tasa de muerte, IM no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Al año de seguimiento, tras objetivarse una tasa de eventos menor de la esperada, se redefinió el evento primario como: tiempo hasta muerte por causas cardiovasculares u hospitalizaciones por causas cardiovasculares.

De los 12.513 pacientes incluidos, 6.244 fueron asignados al brazo de ácidos omega 3 y 6.269 a placebo. Durante una media de seguimiento de 5 años, el evento primario se detectó en 1.478 pacientes de los 12.505 incluidos en el análisis (11,8%) de los cuales 733 (11,7%) de los 6.239 que recibieron ácidos omega 3 y 745 (11,9%) de los 6.266 que recibieron placebo (*hazard ratio* (HR) ajustada con ácidos omega 3: 0,97; intervalo de confianza 95%: 0,88-1,08;  $p = 0,58$ ). Los mismos resultados nulos se observaron para los eventos secundarios.

Los autores concluyen que en una cohorte de pacientes atendidos en atención primaria con múltiples FRCV, el tratamiento diario con 1 g de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 no redujo la mortalidad ni morbilidad cardiovascular.

## Comentario

La conclusión del grupo de investigadores italianos liderados por María Carla Roncaglioni es que el uso de ácidos omega 3 no reduce el riesgo de mortalidad o morbilidad cardiovascular en pacientes con múltiples FRCV sin antecedentes de IM. Además de no haber encontrado diferencias en cuanto al evento primario del estudio, tampoco se encontraron diferencias en los eventos secundarios definidos entre los que se incluyó muerte por causa coronaria o arritmias ventriculares. Estos resultados fueron consistentes también en pacientes con baja ingesta basal de pescado azul y no tratados con ácido acetil salicílico o estatinas.

Sí que se encontró una interacción significativa en cuanto al sexo ( $p = 0,04$ ) con un 18% menos en la tasa de eventos primarios en las mujeres tratadas con ácidos omega 3 comparadas con las mujeres tratadas con placebo. Además se objetivó un número menor de hospitalizaciones en los pacientes con insuficiencia cardiaca previa (1,5% vs. 2,3%,  $p = 0,002$ ).

Una de las principales dificultades con la que se encontraron los investigadores fue que la tasa de eventos primarios fue menor que la esperada por lo que hubo que redefinir el evento primario al año de inicio del estudio. Se cree que esto se debe a que la población en la que se realizó el estudio tenía basalmente un riesgo cardiovascular bajo y que además se instó a los médicos a estudiar y realizar un control adecuado de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales de todos los FRCV en sus pacientes.

Los ácidos omega 3 sí demostraron beneficio en algunos estudios realizados en pacientes con antecedentes de IM (estudio GISSI) y con insuficiencia cardiaca (GISSI-HF) pero los autores reconocen que en una población de pacientes sin IM previo y múltiples FRCV estos no han demostrado una reducción de eventos cardiovasculares. Una posible explicación a estos hallazgos podría ser que el efecto de los ácidos omega 3 disminuiría la tasa de arritmias ventriculares en aquellos pacientes con una escara necrótica por un IM previo o con disfunción ventricular. Pero este estudio no tenía la suficiente potencia como para detectar una disminución en muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares.

Nos gustaría resaltar que en este estudio el placebo fue 1 g de aceite de oliva lo cual también podría haber influenciado en el resultado final ya que el aceite de oliva ha demostrado tener propiedades específicas en la disminución del riesgo cardiovascular siendo además uno de los pilares de la dieta mediterránea. Además, nos parece un hecho fundamental el que se buscara activamente y se intentara realizar un buen control de todos los FRCV de acuerdo con las guías de práctica clínica, hecho que llevó a tener una tasa menor de eventos en los dos brazos del ensayo. Podría decirse que todavía existe un porcentaje de eventos que podemos evitar si seguimos los protocolos de actuación recomendados. Parece ser que tras los resultados negativos en pacientes con antecedentes de IM (ensayo Alpha Omega) o IM agudo (ensayo OMEGA) y ahora en pacientes con alto riesgo cardiovascular el uso de suplementación con ácidos omega 3 queda cada vez más entredicho.

---

## Referencia

### [N-3 Fatty Acids in Patients With Multiple Cardiovascular Risk Factors](#)

- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni G, Marchioli R.
- N Engl J Med 2013; 368: 1800-1808.

## Web Cardiología hoy

### [Ácidos grasos omega 3: sin beneficio en pacientes de alto riesgo cardiovascular](#)

# Impacto pronóstico de las complicaciones neurológicas en la endocarditis infecciosa

Dr. Rafael Vidal Pérez

28 de junio de 2013

Análisis retrospectivo de datos procedentes de ocho centros españoles, donde se propone valorar la incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes con endocarditis infecciosa, los factores de riesgo para su desarrollo, su influencia en el pronóstico clínico y el impacto de la cirugía cardiaca.

Para ello hicieron un análisis retrospectivo de los datos recogidos prospectivamente en una cohorte multicéntrica formada por 1.345 episodios consecutivos de endocarditis infecciosa del lado izquierdo del corazón de ocho centros en España. Los modelos de regresión de Cox fueron utilizados para analizar las variables predictivas de complicaciones neurológicas y mortalidad asociada.

Se comunicaron los siguientes resultados; 340 pacientes (25%) presentaron las siguientes complicaciones: 192 pacientes (14%) tuvieron un episodio isquémico, 86 (6%) presentaron una encefalopatía/meningitis, 60 (4%) sufrieron hemorragias, y 2 (1%) tuvieron abscesos cerebrales. Los factores de riesgo independientes asociados con todas las complicaciones neurológica fueron tamaño de la vegetación  $\geq 3$  cm (*hazard ratio* [HR] 1,91), *Staphylococcus aureus* como la causa (HR 2,47), afectación de válvula mitral (HR 1,29), y tratamiento anticoagulante (HR 1,31). Esta última variable estaba relacionada de forma particular con una mayor incidencia de episodios hemorrágicos (HR 2,71). La mortalidad global fue de un 30% y las complicaciones neurológicas tuvieron un impacto negativo sobre el pronóstico (45% de muertes vs. 24% en pacientes sin estas complicaciones;  $P < 0,01$ ), aunque únicamente los ictus isquémicos moderados a importantes (HR 1,63) y la hemorragia cerebral (HR 1,73) se asociaron significativamente con el pronóstico más pobre. El tratamiento antimicrobiano redujo (entre un 33 a 75%) el riesgo de complicaciones neurológicas. En pacientes con hemorragias, la mortalidad fue mayor cuando la cirugía se realizó en las 4 primeras semanas tras el episodio hemorrágico (75% vs. 40% en la cirugía tardía).

Ante estos resultados los autores concluyeron que el ictus isquémico moderado a importante y la hemorragia cerebral suponen un impacto negativo significativo sobre



el pronóstico de la endocarditis infecciosa. El tratamiento antimicrobiano apropiado aplicado de forma temprana es esencial, y en estos pacientes debería considerarse la interrupción transitoria de los tratamientos anticoagulantes.

## Comentario

La endocarditis infecciosa persiste como un problema clínico importante con tasas de mortalidad de entre 20 a 40%. Durante su fase activa las complicaciones neurológicas se dan en un 20 a 40% de los pacientes, y se han relacionado con un pronóstico más pobre. El problema es que la afectación neurológica se venía estudiando de una forma genérica que incluía manifestaciones no específicas tales como encefalopatía no focal, crisis epilépticas, o dolor de cabeza hasta ictus o hemorragias cerebrales importantes; este enfoque tan amplio lleva a la confusión cuando se quiere investigar el verdadero efecto pronóstico de la afectación cerebral (según el tipo que fuese) en las endocarditis infecciosas. Los autores buscan aclarar esto, así como otro elemento clásico que es si el momento de la cirugía puede afectar al pronóstico si existe afectación neurológica reciente.

Para su realización han recogido datos desde el año 1984 hasta el 2009 en centros de Andalucía (Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga), Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva), Hospital Costa del Sol (Marbella), y se ha sumado otro grupo de pacientes de Barcelona (Hospital Universitario Vall d'Hebron), recogidos del 2000 al 2009.

Como limitaciones del estudio destacarían que los TC cerebrales no fueron hechos rutinariamente en todos los pacientes lo que limita conocer la verdadera incidencia de las complicaciones isquémicas (se estarán por ello infraestimando), aunque pequeños cuadros pueden pasar desapercibidos (no sería demasiado importante porque se sabe que este grado de afectación no parece afectar al pronóstico). Dado el largo periodo de inclusión no todos los pacientes fueron sometidos a estudio transesofágico, ya que no estaba disponible al inicio del estudio, muchos estudios de ecocardiografía se hacen tras los síntomas y la vegetación puede haber embolizado parcialmente y disminuir entonces su tamaño. Al ser observacional el estudio deben interpretarse con precaución los resultados neurológicos tras la cirugía, y al ser multicéntrico el momento de la cirugía va a variar de hospital a hospital, aunque en el artículo se

dice que no existieron diferencias de mortalidad quirúrgica ni en el porcentaje de indicaciones de cirugía entre hospitales.

Los autores de este grupo español destacan varias implicaciones de su estudio que son, a mi entender, de interés; dado que se ha visto en el estudio que mantener la anticoagulación se asocia a una mayor tasa de episodios hemorrágicos y que existe una mayor mortalidad cuando la cirugía valvular se realiza en las 4 primeras semanas tras una hemorragia cerebral; nos recomiendan que es muy importante para evitar las complicaciones neurológicas, por un lado, el inicio temprano de una terapia antibiótica apropiada, así como una interrupción temporal de la anticoagulación, junto con el retraso de la cirugía valvular si ha existido una hemorragia cerebral.

Para concluir recomendar la lectura de este artículo publicado, que probablemente pueda cambiar ciertas indicaciones recogidas en las guías de práctica clínica al respecto del manejo de la endocarditis infecciosas.

---

## Referencia

[Neurological Complications of Infective Endocarditis: Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study](#)

- Emilio García-Cabrera, Nuria Fernández-Hidalgo, Benito Almirante, Radka Ivanova-Georgieva, Mariam Noureddine, Antonio Plata, Jose M. Lomas, Juan Gálvez-Acebal, Carmen Hidalgo-Tenorio, Josefa Ruiz-Morales, Francisco J. Martínez-Marcos, Jose M. Reguera, Javier de la Torre-Lima and Aristides de Alarcón González, on behalf of the Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).
- *Circulation*. 2013; 127:2272-2284.

## Web Cardiología hoy

[Impacto pronóstico de las complicaciones neurológicas en la endocarditis infecciosa](#)

# ¿Resulta eficaz un control intensivo del estilo de vida en pacientes diabéticos?

Dr. Juan Quiles Granada

1 de julio de 2013

Estudio que analiza el efecto sobre los eventos cardiovasculares del control intensivo de los hábitos de estilo de vida, orientado a la pérdida de peso en el paciente diabético.

En los pacientes diabéticos con obesidad o sobrepeso se recomienda la pérdida de peso con base en resultados beneficiosos en estudios a corto plazo. Los efectos a largo plazo sobre el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares sigue siendo desconocido, por lo que en el estudio AHEAD se analiza precisamente si una intervención intensiva en el estilo de vida, orientado hacia la pérdida de peso, se relaciona con una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

En 16 centros de estudio en los Estados Unidos, se asignó aleatoriamente a 5.145 pacientes con sobrepeso u obesos (IMC  $\geq 25$ ) con diabetes tipo 2 para participar en una intervención intensiva de promoción de pérdida de peso mediante la reducción de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física (reducción de la ingesta calórica de 1.200 a 1.800 kcal por día y aumentar la actividad física a por lo menos 175 minutos de intensidad moderada por semana) (grupo de intervención) o para recibir únicamente consejo y educación sobre la diabetes (grupo control). El objetivo primario de valoración fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina durante un máximo de seguimiento de 13,5 años.

El estudio fue suspendido antes de tiempo sobre la base de un análisis de futilidad cuando la mediana de seguimiento fue de 9,6 años. La pérdida de peso fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo de control durante todo el estudio (8,6% frente a 0,7% en 1 año; 6,0% frente a 3,5% al final del estudio). La intervención intensiva en el estilo de vida también produjo una mayor reducción de la hemoglobina glicosilada y mayor aumento inicial en el estado de forma física. Además, todos los factores de riesgo cardiovascular, a excepción de los niveles de colesterol LDL, mejoraron en su perfil. El objetivo primario ocurrió en 403 pacientes en el grupo de intervención y en 418 en el grupo control (1,83 y 1,92 eventos por 100 años-persona, respectivamente; HR en el grupo de intervención, 0,95 (IC 95%, 0,83 a 1,09);  $p = 0,51$ ).

Con estos resultados los autores concluyen que la intervención intensiva en el estilo de vida centrado en la pérdida de peso no reduce la tasa de eventos cardiovasculares en adultos diabéticos con sobrepeso u obesidad.

## Comentario

En este estudio de intervención sobre el estilo de vida en el paciente diabético con sobrepeso u obesidad al contrario de lo que se podría esperar, no hubo una diferencia significativa en la morbilidad y mortalidad cardiovascular entre el grupo de intervención y el grupo control, a pesar de que otros parámetros como el peso, o los niveles de hemoglobina glicosilada se redujeron. Sin embargo, los pacientes del grupo de intervención eran más propensos a tener una remisión parcial de la diabetes durante los primeros 4 años del estudio que aquellos en el grupo control, y se observó además una reducción de la incontinencia urinaria, apnea del sueño, la depresión, y otras mejoras en la calidad de vida, la capacidad física y la movilidad. Aunque no hay pruebas claras del beneficio cardiovascular en este estudio, los investigadores han demostrado que la actividad física y la dieta pueden reducir con seguridad la carga de la diabetes y han reafirmado la importancia de la modificación de estilo de vida como un componente crítico de la atención de la diabetes contemporánea.

Un editorial acompañante, señala que los médicos pueden utilizar los resultados para explicar a los pacientes que los cambios en la actividad física y la dieta puede reducir con seguridad el peso y la necesidad de medicación, mejorar el bienestar del paciente y, en algunos casos, lograr la remisión de la diabetes.

---

## Referencia

[Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes](#)

- The Look AHEAD Research Group.
- N Engl J Med 2013; 369:145-154.

## Web Cardiología hoy

[¿Resulta eficaz un control intensivo del estilo de vida en pacientes diabéticos?](#)

# ¿Cómo seleccionar adecuadamente a los pacientes con hipertensión resistente para denervación renal?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

3 de julio de 2013

Estudio unicéntrico, basado en la aplicación de un protocolo para seleccionar adecuadamente a los pacientes con hipertensión refractaria y que son candidatos a denervación renal. Se realiza el procedimiento a 11 pacientes de un total de 197 y se analizan los resultados.

La hipertensión resistente es un problema clínico por la dificultad de su tratamiento y el aumento de morbimortalidad que conlleva. Se ha demostrado que la denervación renal por catéter mejora el control de estos pacientes. En este estudio se describen los resultados de la creación de una unidad multidisciplinaria para la implementación del tratamiento invasivo mediante denervación renal en el tratamiento de la hipertensión resistente, utilizando un algoritmo de manejo.

Un equipo compuesto por nefrólogos y cardiólogos diseñó un protocolo para la selección, la intervención y el seguimiento de los pacientes. Se incluyeron 197 pacientes con hipertensión esencial mal controlada pese a la toma de tres o más fármacos. A la técnica de ablación descrita, se añadió el soporte de un navegador basado en angiografía rotacional. Se comparó la presión arterial basal y tras el seguimiento utilizando el test de Wilcoxon para muestras apareadas.

Se excluyeron 108 (55%) pacientes con hipertensión seudoresistente (MAPA, confirmación de cumplimiento, etc.). A los otros 89 se les administraron antialdosterónicos, a los que respondieron 60 pacientes (30%). Fueron candidatos a denervación los 29 (15%) pacientes restantes. Se realizó ablación a 11 pacientes, con una presión arterial de 164/99 mmHg de media al inicio, en tratamiento con 4,4 fármacos. Tras un seguimiento de 72 días, las presiones arteriales sistólica y diastólica se redujeron en 25 mmHg ( $p = 0,02$ ) y 10 mmHg ( $p = 0,06$ ) respectivamente. En 10 pacientes (91%) se suspendió al menos un fármaco.

Los autores concluyen que la denervación renal implementada mediante un programa multidisciplinario y un protocolo adecuado ofrece una mejora en la presión arterial similar a la de estudios previos, con mayor reducción de fármacos antihipertensivos.

## Comentario

Se trata de un estudio cuyo objetivo principal es ver la eficacia en términos de control de PA y en menor medida de la retirada de fármacos antihipertensivos de la denervación renal.

Dicha técnica se está erigiendo como efectiva, a falta de estudios de morbimortalidad en pacientes con HTA resistente. Consiste en la aplicación controlada de radiofrecuencia mediante un catéter especial (monopolar o multipolar), que al igual como en la ablación de las vías accesorias de corazón, interrumpe la inervación simpática que es muy abundante en las arterias renales. Con ello, el estímulo simpático muy importante en este tipo de hipertensos se reduce y esto colabora en el control de la HTA refractaria. Los estudios hasta ahora de eficacia (SIMPLICITY) han sido positivos y se mantienen en el tiempo, pero se encuentra hasta un 10% de pacientes no respondedores, sin saber cuáles son los factores predictores relacionados con esta ausencia de respuesta.

En este trabajo, se evalúa la eficacia del control de PA en 11 pacientes, cuidadosamente seleccionados y manejados de una muestra inicial de 197. Primero descartando HTA seudoresistente, añadiendo espironolactona que logra controlar a muchos de ellos, y solo aquellos que no se controlan o no toleran dicho fármaco de los verdaderos resistentes son tratados con intervencionismo, y obteniendo unos resultados de eficacia tan buenos en cuanto al control de PA como los ensayos publicados e incluso mejores en cuanto a la retirada de fármacos.

Las enseñanzas más importantes del estudio, aparte de haber corroborado la eficacia de la técnica, es que se trata de un estudio que valora una actitud terapéutica. La selección de los pacientes en el mundo real es capital para reproducir los resultados y sobre todo para seleccionar los casos que no tienen otra alternativa terapéutica, más barata y menos invasiva como la espironolactona. Por tanto, bajo mi opinión, los procedimientos que se lleven a cabo en el mundo real asistencial deberían salir de un protocolo de selección como este o parecido para evitar, por un lado, el uso masivo de la técnica cuando no está indicada y, por otro, las posibles complicaciones futuras de la misma.

---

## Referencia

Manejo de la hipertensión resistente en una unidad multidisciplinaria de denervación renal: protocolo y resultados

- Adolfo Fontenla, Jose A. García-Donaire, Felipe Hernández, Julián Segura, Ricardo Salgado, César Cerezo, Luis M. Ruilope y Fernando Arribas
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:364-70.

## Web Cardiología hoy

¿Cómo seleccionar adecuadamente a los pacientes con hipertensión resistente para denervación renal?

# Una nueva calculadora para la predicción de complicaciones renales en intervencionismo coronario

Dr. Rafael Vidal Pérez

5 de julio de 2013

Estudio americano que muestra el desarrollo y validación de una herramienta para predecir el riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC) en pacientes sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en el momento actual.

El entorno del que parten los autores es que la NIC es una complicación común de la ICP y está asociada con resultados adversos a corto y a largo plazo. Previamente se habían descrito escalas de riesgo para predecir NIC que o bien tenían una discriminación modesta o que incluían variables del procedimiento, lo que hacía que no se pudieran incluir en una estratificación de riesgo anterior a la realización del procedimiento.

La metodología planteada consistió en el desarrollo de modelos aleatorizados Forest (*Random Forest Models*) empleando 46 variables pre-procedimiento y de laboratorio para estimar el riesgo de NIC en pacientes sometidos a ICP. Las 15 variables más influyentes fueron seleccionadas para su inclusión en un modelo reducido. El comportamiento (*performance*) de dicho modelo para estimar el riesgo de NIC y una nueva necesidad de diálisis (NND) fue evaluado con muestra de validación independiente empleando el área bajo la curva ROC (AUC), y la mejora en la reclasificación global utilizando la comparación de un modelo de predicción de la NIC reducido o completo tras agrupar a los pacientes en categorías de bajo, intermedio o alto riesgo.

Los resultados comunicados fueron los siguientes: la cohorte del estudio empleada comprendía 68.573 procedimientos de ICP realizados en 46 hospitales entre enero 2010 y junio 2012 en Michigan, de las cuales 48.001 (70%) fueron seleccionadas para crear los modelos y 20.572 (30%) para la validación. Los modelos demostraron una excelente calibración y discriminación para ambos objetivos (AUC para NIC en modelo completo 0,85 y en el modelo reducido 0,84; p para la diferencia <0,01; AUC para NND para ambos modelos 0,88; p para la diferencia =0,82; la mejora en la reclasificación global para NIC 2,92%; p = 0,06).



Los autores concluyen que el riesgo de NIC y de NND en los pacientes que van a ser sometidos a una ICP puede ser calculado de forma fiable utilizando un novedoso instrumento informático fácil de usar. Este algoritmo de predicción del riesgo puede mostrarse como útil tanto para toma de decisiones clínicas y ajuste del riesgo a pie de cama, como para evaluar la calidad de las actuaciones realizadas.

## Comentario

La NIC es una complicación común en pacientes sometidos a procedimientos invasivos y se ha asociado con morbilidad incrementada, mortalidad y gasto sanitario. Existen múltiples estrategias que han demostrado ser eficaces para la profilaxis de NIC, como hidratación adecuada, minimizar la dosis de contraste, y el uso de agentes de contraste iso-osmolares o de baja osmolaridad. El identificar prospectivamente los pacientes en riesgo de sufrir NIC podría ser de un inmenso valor ya que el tratamiento profiláctico se podría enfocar a la población de alto riesgo. Las guías actuales recomiendan el uso de tratamiento profiláctico en pacientes con función renal alterada, aunque dicha aproximación tiene una limitada sensibilidad y especificidad.

Para una mejor estratificación de los pacientes, se han hecho esfuerzos para desarrollar herramientas de predicción o escalas de riesgo que permitan identificar a los pacientes con más posibilidades de desarrollar NIC. La escala más utilizada hasta ahora ha sido la de Mehran que se basaba en la presencia de 8 factores (hipotensión, uso de balón intraórtico, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal crónica, diabetes, edad >75 años, anemia, y volumen de contraste), el problema de este modelo es que no se puede usar antes del procedimiento para predicción porque usa variables del procedimiento; para mejorar esto Tsai y colaboradores crean otro score derivado del registro conocido como *American College Of Cardiology National Cardiovascular Data Registry Percutaneous Coronary Intervention Registry* con variables pre-procedimiento, pero la capacidad de discriminación era modesta. Partiendo de estos mimbres los autores plantean su modelo de cálculo con variables pre-procedimiento, así en el modelo reducido incluyen: forma de presentación (indicación de ICP, momento ICP, forma de presentación cardiopatía isquémica, *shock* cardiogénico, insuficiencia cardiaca en las 2 últimas semanas, fracción de eyección de VI antes de ICP), diabetes mellitus, características del paciente (edad, peso, altura), parámetros de laboratorio (CK-MB, creatinina, hemoglobina, troponina I, troponina T).

Dentro de las limitaciones del estudio destacaría que su diseño observacional supone ciertos problemas, se ha designado como NIC por simplificar cuando no siempre el

contraste es el responsable del daño renal agudo tras ICP. Solo se conoce un valor de creatinina tras procedimiento, y no se hizo seguimiento tras la primera hospitalización. Tampoco había datos del tipo y cantidad de hidratación usada, siendo probable que variara entre instituciones, pero los autores defienden que eso lo hace más válido al ser fiable usándolo en diferentes instituciones a la hora de predecir.

Como conclusión, cabe destacar que este trabajo está en la línea de otros que se vienen publicando y que intentan introducir el uso de escalas informatizadas en la práctica clínica diaria, que probablemente facilita la toma de decisiones, pero no debemos de olvidar que el buen juicio clínico y la experiencia previa del clínico pueden complementar a estas herramientas.

---

## Referencia

[A Novel Tool for Reliable and Accurate Prediction of Renal Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention](#)

- Hitinder S. Gurm, Milan Seth, Judith Kooiman, David Share.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 61(22):2242-2248.

## Web Cardiología hoy

[Una nueva calculadora para la predicción de complicaciones renales en intervencionismo coronario](#)

# Resultados a largo plazo de la ablación con catéter de la fibrilación auricular

Dr. Manuel Barreiro Pérez

9 de julio de 2013

Primer metaanálisis que estudia los resultados de la ablación de fibrilación auricular a largo plazo (>3 años).

Se trata de un estudio de revisión sistemática y metaanálisis mediante búsqueda en las principales fuentes (*PubMed, Embase, WebOfScience, Cochrane*) bajo los términos "resultado a largo plazo en pacientes sometidos a ablación percutánea de fibrilación auricular" (FA). Se seleccionaron aquellos con seguimiento mayor de tres años y media/mediana de seguimiento mayor de dos años. Se seleccionaron ensayos clínicos randomizados, estudios casos-contrroles, estudios de cohortes y series de casos, todos ellas en inglés. Se analizaron la eficacia del primer o varios procedimientos en caso de producirse.

Seleccionaron 19 publicaciones (entre 2003-2011), siendo 15 estudios monocéntricos, dos multicéntricos y dos ensayos clínicos randomizados. Sólo siete eran estudios prospectivos. Se identificaron limitaciones de diseño en la mayoría de los estudios. Se incluyeron 6.167 pacientes, con edad media de 51 a 65 años, predominantemente varones (57 a 90%), con un diámetro auricular de 38 a 47 mm y una fracción de eyección ventricular izquierda de 53 a 70%. Se utilizó radiofrecuencia, realizándose ablación circunferencial en la mayoría de los estudios. La mediana del seguimiento variaba entre 28 a 71 meses, y también existían diferencias importantes en la intensidad del seguimiento entre los diferentes estudios, siendo muy manifiestas por encima de los 12 meses.

Un 64,2% de los pacientes permanecían en ritmo sinusal (Rs) tras 12 meses (66,6% en FA paroxística [FAP] vs. 51,9% en FA no paroxística [FANP]). La heterogenicidad entre estudios superó el 50% en este campo. No se encontraron diferencias entre la técnica de ablación por radiofrecuencia aplicada, ni tampoco por la presencia de antiarrítmicos en el seguimiento sobre la tasa de recurrencia de FA global. Tras un único procedimiento la tasa global de pacientes en Rs era de 65,3% al año (68,6% en FAP vs. 50,8% en FANP); 56,4% a los tres años (61,1% FAP vs. 41,6% FANP); y

51,2% a los cinco años (62,3% en FAP. Sin datos en FANP). Tras varios procedimientos (media de 1,45 procedimientos en FAP vs. 1,67 en FANP), fue de 85,7% tras un año, 79,3% tras tres años y 77,8% tras cinco años. El mecanismo de recurrencia en el 98,6% de pacientes sometidos a nuevo procedimiento fue la reconexión de las venas pulmonares, observándose en el 97,2% en más de una vena. No se detectó ninguna variable predictora de recurrencia por meta-regresión. Variables descritas en los estudios fueron la presencia de FANP, tiempo de duración de FA, diámetro de aurícula izquierda, disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular, hipertensión, obesidad o apnea obstructiva del sueño. El procedimiento resultó seguro. Se reportaron un total de una muerte por perforación esofágica, dos infartos de miocardio, 23 accidentes cerebro-vasculares y 31 taponamientos cardiacos.

Los autores concluyen que la ablación por catéter de FA es un procedimiento efectivo y duradero a largo plazo en algunos pacientes seleccionados. Aunque hay una heterogeneidad importante entre los estudios incluidos, la ausencia de FA a largo plazo puede ser alcanzada a tenor de múltiples procedimientos.

## Comentario

El presente trabajo es el primer metaanálisis realizado con el objetivo de estudiar el resultado a largo plazo en esta estrategia terapéutica. La técnica de metaanálisis no fue diseñada para comparar trabajos con distinto nivel de evidencia, sin embargo, en los últimos años se han publicado trabajos en este sentido, buscando poder reunir información y plantear hipótesis en campos emergentes. La selección de trabajos muestra una gran heterogeneidad en resultados, muestra, técnica y periodo de seguimiento. Se observa así mismo un posible sesgo de publicación hacia resultados positivos, y solo se incluyeron trabajos en inglés. Los autores tratan de explicar la heterogeneidad por la falta de estandarización en todo tipo de aspectos ligados al seguimiento a largo plazo de estos pacientes, ya que las guías de práctica clínica solo recomiendan una ventana de seguimiento de 12 meses tras el procedimiento. También plantean la posibilidad de mejorar los resultados con una mejor selección de pacientes y una mejora técnica, vistos los datos reconexión de venas pulmonares.

No obstante, el presente trabajo muestra unos valores orientativos a largo plazo sobre aquello que podemos ofertar a nuestros pacientes, y que deben esperar, cuando les planteamos la opción de la ablación por catéter de FA, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

---

## Referencia

[Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis](#)

- Ganesan, AN; Shipp, NJ; Brooks, AG; Kuklik, P; Lau, DH; Lim, HS; Sullivan, T; Roberts-Thomson, KC; Sanders, P.
- J Am Heart Assoc. 2013; 2: e004549.

## Web Cardiología hoy

[Resultados a largo plazo de la ablación con catéter de la fibrilación auricular](#)

# ¿La determinación de citoquinas seriadas aporta información del pronóstico tras SCASEST?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

11 de julio de 2013

Estudio observacional prospectivo unicéntrico, que evalúa el poder de la determinación seriada de citoquinas para predecir evolución en 216 pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo (SCA).

Las concentraciones basales de interleucina 6 y proteína C reactiva elevadas comportan un aumento del riesgo de muerte en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El objetivo del estudio es dilucidar si las determinaciones seriadas de interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible aportan información pronóstica adicional a las determinaciones basales para la estratificación del riesgo a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Se incluyó prospectivamente en el estudio a 216 pacientes consecutivos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se obtuvieron muestras de sangre en un plazo de 24 horas tras el ingreso en el hospital y a los 30 días de seguimiento. La variable de valoración principal fue la combinación de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e insuficiencia cardiaca aguda descompensada.

Las concentraciones tanto de interleucina 6 como de proteína C reactiva ultrasensible se redujeron del día 1 al día 30, con independencia de los eventos adversos aparecidos ( $p < 0,001$  en ambos casos). Los valores de interleucina 6 en los dos momentos de valoración (día 1, por pg/ml; *hazard ratio* = 1,006; intervalo de confianza del 95%, 1,002-1,010;  $p = 0,002$ ; día 30, por pg/ml; *hazard ratio* = 1,047; intervalo de confianza del 95%, 1,021-1,075;  $p < 0,001$ ) fueron predictores independientes de eventos adversos, pero no los de proteína C reactiva ultrasensible del día 1 y el día 30. Los pacientes con interleucina 6 el día 1  $\leq 8,24$  pg/ml y el día 30  $\leq 4,45$  pg/ml fueron los que presentaron la tasa de eventos adversos más baja (4,7%), mientras que los pacientes con valores superiores a la mediana de ambos parámetros fueron los que tuvieron la tasa de eventos adversos más alta (35%). Después de la adición de la interleucina 6 del día 30 al modelo multivariable, el índice C aumentó de 0,71 (intervalo de confianza del 95%, 0,63-0,78) a 0,80 (intervalo de confianza del 95%, 0,72-0,86,  $p$

= 0,042) y la mejora neta de la reclasificación fue de 0,39 (intervalo de confianza del 95%, 0,14-0,64;  $p = 0,002$ ).

Los autores concluyen que en esta población, tanto la concentración de interleucina 6 como la de proteína C reactiva ultrasensible se reducen tras la fase aguda. La determinación de las concentraciones de interleucina 6 en muestras seriadas mejora la estratificación pronóstica del riesgo en estos pacientes.

## Comentario

Se trata de un interesante estudio observacional y prospectivo que intenta demostrar si las determinaciones seriadas de proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL6) se comportan como predictores de episodios adversos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST). A pesar de que dicho poder predictor de ambas citosinas es ya conocido, los autores aportan que una segunda determinación realizada a los 30 días predice de una manera independiente el riesgo. Para ello estudiaron a 216 pacientes con SCASEST, obteniéndose que la IL6 seriada pero no la PCR se comportó como predictor y este modelo resultante era más potente que el que incluye solo las variables clásicas del registro GRACE (Estadístico C de 0,71 a 0,80).

En este estudio se aportan más datos acerca de la utilidad de marcadores de inflamación como discriminatorios de riesgo, ya que los resultados obtenidos en los últimos estudios (SIESTA o Radillis et al.) no mostraban esta propiedad, siendo una de las explicaciones la presencia en los episodios evaluados de la revascularización por síntomas, cuando se sabe que estos biomarcadores están más relacionados con la rotura aguda de una placa y no con la progresión de la arteriosclerosis. Un dato importante a tener en cuenta es que en estudios previos se ha demostrado que la elevación de IL-6 en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico, este aspecto puede explicar los resultados positivos de este estudio, pues la presencia de insuficiencia cardiaca se incluyó en los episodios analizados.

Se trata por tanto de un estudio unicéntrico, con una muestra moderada que desentierra de nuevo el debate acerca de las citoquinas como marcadores de evolución tras un SCA, a pesar de que se ha realizado en pacientes de un solo centro y con un número relativamente bajo de episodios.

---

## Referencia

Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

- Ángel López-Cuenca, Sergio Manzano-Fernández, Gregory Y.H. Lip, Teresa Casad, Marianela Sánchez-Martínez, Alicia Mateo-Martínez, Patricio Pérez-Berbel, Javier Martínez, Diana Hernández-Romero, Ana I. Romero Aniorte, Mariano Valdés, Francisco Marín.
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:185-92.

## Web Cardiología hoy

¿La determinación de citoquinas seriadas aporta información del pronóstico tras SCASEST?



# Aspirina y clopidogrel en ataque isquémico transitorio. ¿Son iguales todos los territorios vasculares?

Dr. Rafael Vidal Pérez

16 de julio de 2013

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó un tratamiento combinado de clopidogrel y aspirina con placebo asociado a aspirina en las primeras 24 horas tras un ataque isquémico transitorio (AIT) o un ictus isquémico menor, evaluando la tasa de recurrencias y la aparición de hemorragias a 90 días.

El estudio parte del conocimiento de que el ictus es común tras las primeras semanas de haber sufrido un ataque isquémico transitorio o un ictus isquémico menor. Se pensaba que la terapia combinada con clopidogrel y aspirina puede proporcionar mayor protección contra un ictus subsiguiente comparado con la aspirina sola.

La metodología empleada para evaluar esto consistió en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 114 centros de China. Se aleatorizaron 5.170 pacientes en las primeras 24 horas tras el inicio de un ictus isquémico menor o un AIT de alto riesgo a un tratamiento combinado de clopidogrel y aspirina (clopidogrel a una dosis inicial de 300 mg, seguido de 75 mg por día durante 90 días, junto con aspirina a una dosis de 75 mg por día durante los primeros 21 días) o a placebo asociado con aspirina (75 mg al día durante 90 días). Todos los participantes recibían de forma no ciega el primer día aspirina, según dosis determinada por el clínico entre 75-300 mg. El objetivo primario era ictus (isquémico o hemorrágico) durante los 90 días de seguimiento en un análisis por intención de tratar. Las diferencias entre tratamiento fueron evaluadas empleando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el centro de estudio como un efecto aleatorio.

Los resultados comunicados fueron los siguientes: el ictus ocurrió en 8,2% de los pacientes del grupo aspirina-clopidogrel, comparado con el 11,7% del grupo de aspirina (*hazard ratio* 0,68; intervalo de confianza del 95% 0,57-0,81;  $p < 0,001$ ). Hemorragia moderada o severa ocurrió en 7 pacientes (0,3%) del grupo aspirina-

clopidogrel y en 8 (0,3%) del grupo aspirina ( $p = 0,73$ ); la tasa de ictus hemorrágico fue de un 0,3% en cada grupo.

Ante estos resultados los autores concluyeron que los pacientes con AIT o un ictus menor que son tratados en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas, la combinación de clopidogrel y aspirina es superior a aspirina sola en la reducción del riesgo de ictus en los primeros 90 días y lo hacen sin aumentar el riesgo de hemorragia

## Comentario

El riesgo de sufrir otro ictus tras un AIT o un ictus menor es alto, ocurriendo esto aproximadamente en un 10 a 20% de los pacientes en los tres meses tras el episodio índice, concentrándose la mayoría en los primeros dos días. El papel de los antiplaquetarios como prevención secundaria de ictus está bien establecido, sin embargo, solo la aspirina ha sido estudiada en la fase aguda del ictus, siendo el beneficio modesto. La aspirina y clopidogrel inhiben la agregación plaquetaria de forma sinérgica y esa terapia dual reduce, como es bien sabido por los cardiólogos, el riesgo de episodios recurrentes de isquemia en pacientes con un síndrome coronario agudo. Aunque curiosamente el beneficio en reducción de infarto de miocardio en el seguimiento no se dio en el seguimiento de los pacientes de este estudio CHANCE (*Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular*)

Estudios previos a gran escala de prevención secundaria no mostraron beneficio de la combinación de aspirina y clopidogrel, sin embargo esos ensayos no estudiaron el periodo temprano de mayor riesgo e incluían pacientes con ictus de moderada severidad y pocos AIT. Estudios piloto habían mostrado una tendencia al beneficio de la combinación y escasos problemas de seguridad lo que animó a realizar este estudio CHANCE.

Dentro de las limitaciones del estudio tenemos que solo incluye población china con lo que ello implica para la generalización de los hallazgos, ya que como los autores apuntan, la prevención secundaria es menos rigurosa con tasas bajas de tratamiento de hipertensión, diabetes o dislipemia; además los subtipos de ictus son distintos con mayor incidencia de aterosclerosis intracraneal y mayor prevalencia de polimorfismos genéticos que afectan al metabolismo del clopidogrel.

En un editorial acompañante al artículo, Graeme J. Hankey, sugiere que los clínicos deben continuar incluyendo pacientes no chinos con AIT o ictus menores en ensayos clínicos mayores en marcha como el estudio *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA*

and *Minor Ischemic Stroke* (POINT) patrocinado por NIH y así valorar un posible mayor generalización de estos resultados. Llama la atención desde la perspectiva cardiológica que sugiera que los investigadores evalúen los nuevos antiplaquetarios (ticagrelor, prasugrel...) y anticoagulantes en estas poblaciones, cuando algunos de ellos están formalmente contraindicados en poblaciones con AIT o ictus previo

Este estudio es interesante porque inicialmente este beneficio parecería muy plausible desde la experiencia previa de la Cardiología pero no siempre la enfermedad vascular se comporta por igual en todos los territorios. Seguro que el debate continuará con estudios que permitan una mayor generalización de los resultados.

---

## Referencia

[Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack](#)

- Yongjun Wang, Yilong Wang, Xingquan Zhao, Liping Liu, David Wang, D.O., Chunxue Wang, Chen Wang, Hao Li, Xia Meng, Liying Cui, Jianping Jia, Qiang Dong, Anding Xu, Jinsheng Zeng, Yansheng Li, Zhimin Wang, Haiqin Xia y S. Claiborne Johnston, for the CHANCE Investigators.
- N Engl J Med 2013; 369:11-19.

[Clinical Trial Registration](#)

- Unique identifier: NCT00979589.
- Investigadores del estudio CHANCE.

## Web Cardiología hoy

[Aspirina y clopidogrel en ataque isquémico transitorio. ¿Son iguales todos los territorios vasculares?](#)

# Efectividad y seguridad de la denervación simpática renal en la hipertensión refractaria a 6 meses

Dr. Rafael Vidal Pérez

18 de julio de 2013

Revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados hasta ahora que evalúan la efectividad y seguridad actual de la denervación simpática renal (DSR) en el tratamiento de la hipertensión refractaria.

El objetivo del estudio fue intentar determinar la efectividad y seguridad actual de la denervación simpática renal para la hipertensión refractaria o resistente. El interés nace de que la DSR es un enfoque novedoso que ha sido evaluado en múltiples estudios pero de pequeño tamaño.

La metodología empleada fue una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados que evaluaron el efecto de DSR en pacientes con hipertensión refractaria. Los estudios fueron estratificados en función de que se empleara un diseño controlado o no controlado, analizándose utilizando modelos de metaanálisis de efectos aleatorios.

Los resultados de este estudio fueron los siguientes, se identificaron dos ensayos clínicos aleatorizados, un estudio observacional con un grupo control y nueve estudios observacionales sin un grupo control. En los estudios con controles, existió una reducción de la presión arterial (PA) media sistólica y diastólica a los 6 meses de -28,9 mmHg (intervalo de confianza [IC] 95%: -37,2 a -20,6 mmHg) y -11,0 mmHg (IC 95%: -16,4 a -5,7 mmHg), respectivamente, comparados con los pacientes tratados médicamente (para ambos,  $p < 0,0001$ ). En los estudios no controlados, hubo una reducción de la PA media sistólica y diastólica a 6 meses de -25,0 mmHg (IC 95%: -29,9 a -20,1 mmHg) y -10,0 mmHg (IC 95%: -12,5 a -7,5 mmHg), respectivamente, comparados con los valores pre-DSR (para ambos,  $p < 0,00001$ ). No existieron diferencias en el efecto de la DSR según cual de los cinco catéteres existentes se hubiese empleado. Se informó sobre complicaciones del procedimiento que incluyeron una disección de arteria renal y cuatro pseudoaneurismas femorales.

Ante estos resultados los autores concluyen que la DSR resulta en una reducción sustancial de la PA a los seis meses en pacientes con hipertensión refractaria. La disminución de la PA fue similar sin influir el diseño del estudio y el tipo de catéter empleado. Los autores afirman que se necesitan ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño con un seguimiento a largo plazo extenso para confirmar la eficacia sostenida y la seguridad de la DSR.

## Comentario

La hipertensión refractaria se ha definido como una PA sistólica no controlada a pesar de un tratamiento con tres o más antihipertensivos de al menos tres clases farmacológicas diferentes incluyendo un diurético. En la mayoría de los estudios, supondría el 10-15% de los sujetos hipertensos, pero llega hasta el 20% de la población hipertensa en algunas publicaciones; su presencia se da con más frecuencia en pacientes de edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, apnea del sueño o enfermedad renal crónica. En los pacientes que tiene hipertensión refractaria las opciones farmacológicas empiezan a ser limitadas y ahí surge el interés por nuevos tratamientos como la DSR.

Se presentan aquí los resultados de la primera revisión sistemática y metaanálisis incluyendo la literatura al respecto de la DSR en la hipertensión refractaria. La población total incluida es escasa para un metaanálisis, 561 pacientes, sin embargo incluye la casi totalidad de la experiencia hasta ahora con la DSR en esta población refractaria, y se debe recordar que en un metaanálisis suele ser más importante que el número de pacientes el número de estudios incluidos especialmente cuando se evalúan resultados.

Dentro de las limitaciones del estudio, la mayoría de los estudios son observacionales lo que puede suponer un sesgo; mientras que la reducción de la PA fue mayor en los observacionales respecto a los aleatorizados, el global de reducción fue importante; no es posible realizar análisis de subgrupos; solo se usan datos de estudios publicados lo que supone un sesgo; el seguimiento es limitado, ya que en muchos estudios el seguimiento de 6 meses es menor del 70%, y el análisis de diferencias entre catéteres no ofrece seguridad suficiente en cuanto a resultados al tener datos insuficientes

Como bien dicen los autores del metaanálisis estos son los datos hasta ahora y que se necesita un mayor seguimiento, y en mi opinión esto es así por varios motivos: ver si se mantiene efecto a largo plazo, cuál es la seguridad del procedimiento y si existe un beneficio cardiovascular en cuanto a la reducción de episodios cardiovasculares; de

hecho en las nuevas guías del 2013 sobre hipertensión de la ESC el punto de vista al respecto de esta técnica de DSR es bastante conservador recomendando más estudios para establecer claramente uso de la misma.

---

## Referencia

[Effectiveness of Renal Denervation Therapy for Resistant Hypertension. A Systematic Review and Meta-Analysis](#)

- Mark I. Davis, Kristian B. Filion, David Zhang, Mark J. Eisenberg, Jonathan Afilalo, Ernesto L. Schiffrin, Dominique Joyal.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 62(3):231-241.

## Web Cardiología hoy

[Efectividad y seguridad de la denervación simpática renal en la hipertensión refractaria a 6 meses](#)

# ¿Habrá también curva en J en el colesterol LDL?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

23 de julio de 2013

Estudio observacional prospectivo unicéntrico, que evalúa la evolución de 680 pacientes tras un síndrome coronario agudo (SCA), según tengan al ingreso un colesterol mayor o menor de 70 mg/dl.

El colesterol LDL es un potente factor de riesgo para presentar un SCA y un predictor de episodios cardiovasculares y de mortalidad ampliamente conocido. Los autores de este estudio realizan un registro prospectivo de los pacientes que ingresan en un hospital por SCA y los siguieron más de un año con el ánimo de registrar mortalidad total y nuevo SCA no fatal. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 16,0.

Las variables cualitativas se evaluaron mediante prueba de la  $\chi^2$  y el test de Fisher; las variables cuantitativas se compararon mediante prueba de la t de Student y ANOVA. El análisis de la supervivencia durante el seguimiento se realizó mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, con el método de inclusión por pasos hacia delante. Se atribuyó significación estadística a valores de  $p < 0,05$ . Una cuarta parte de los pacientes presentaron valores de cLDL  $< 70$  mg/dl y un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable y al alta recibieron más frecuentemente diuréticos ( $p = 0,02$ ), anticoagulantes ( $p = 0,04$ ) y antidiabéticos orales ( $p = 0,04$ ), sin diferencias en estatinas (el 92,8 frente al 94,2%;  $p = 0,53$ ) y demás tratamientos.

La estatina más empleada fue atorvastatina (79,4%) y los pacientes con cLDL  $< 70$  mg/dl recibieron una dosis diaria menor ( $60,1 \pm 23,8$  frente a  $67,9 \pm 20,5$ ;  $p < 0,01$ ) y menos frecuentemente la de 80 mg/día (el 56,5 frente al 72,8%;  $p < 0,01$ ). Durante el seguimiento (media,  $447,3 \pm 110,6$  días), los pacientes con cLDL  $< 70$  mg/dl presentaron mayor incidencia del objetivo primario (31 [18,8%] frente a 53 [11,0%];  $p = 0,01$ ), a expensas de la mortalidad de causa cardiovascular (23 [13,9%] frente a 43 [8,8%];  $p = 0,05$ ), y tendencia a mayor incidencia de objetivo secundario (45 [27,3%] frente a 99 [20,6%];  $p = 0,07$ ); no se observaron diferencias en función del tratamiento previo con estatinas en los pacientes con cLDL  $< 70$  mg/dl. Sin embargo, en el análisis multivariable realizado mediante regresión de Cox ajustado por los factores de riesgo, revascularización y tratamientos alta, el cLDL  $< 70$  mg/dl no se asoció a peor

pronóstico. Se observó que los beneficios del tratamiento con estatinas, el tratamiento médico y la revascularización eran similares en ambos grupos.

## Comentario

Lo que hasta ahora tenemos claro es que en pacientes de riesgo CV elevado es imprescindible conseguir un LDL por debajo de 70, sin embargo, y como observamos en múltiples estudios a pesar de que este objetivo se consigue, estos pacientes pueden presentar episodios cardiovasculares, es lo que se denomina riesgo residual que corresponde a otras fracciones lipídicas (HDL, Apo) y a otros factores de riesgo cardiovascular. Lo que los autores de este artículo señalan, a pesar de las limitaciones, es que los pacientes que presentan un SCA a pesar de tener un LDL <70 mg/dl son los que peor pronóstico tienen. La hipótesis que lo explica puede ser que estos pacientes podrían presentar una afectación coronaria más generalizada o más comorbilidades asociadas (por ejemplo, bien es sabido que los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tienen niveles de colesterol más bajo y son los que peor pronóstico tienen).

Por otro lado, en aquellos pacientes que a pesar de tener un LDL bajo presentan un SCA, estamos atados de pies y manos a la hora de establecer un tratamiento hipolipemiante agresivo, pues el efecto de este ya no va a ser tan importante y por tanto esta parte del arsenal terapéutico no es tan eficaz, como en el paciente en el que partimos de LDL alto (algo parecido con lo que ocurre con la paradoja del fumador, que tiene mejor pronóstico).

Las limitaciones propias del estudio, al ser observacional, y no disponer de todas las variables relacionadas con el pronóstico del paciente hace que los resultados no sean todo lo consistentes que deberían pero la hipótesis que puede generar es muy interesante y sobretodo el recalcar la importancia del riesgo residual de los pacientes que a pesar de tener un LDL <70 mg/dl (25%) presentan un SCA.



---

## Referencia

Perfil clínico y pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad <70 mg/dl

- Alberto Cordero, Ramón López-Palop, Vicente Bertomeu-González, Pilar Carrillo, José Moreno-Arribas, Vicente Bertomeu-Martínez.
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:588-9.

## Web Cardiología hoy

¿Habría también curva en J en el colesterol LDL?

# Pronóstico benigno de las pericarditis con o sin afectación miocárdica

Dr. Rafael Vidal Pérez

25 de julio de 2013

Estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico que evalúa el pronóstico a largo plazo tras sufrir un cuadro de miopericarditis/perimiocarditis, así como qué se correlaciona con las recurrencias y el valor pronóstico de la troponina en estas entidades.

El estudio parte de que la historia natural de la miopericarditis/perimiocarditis se conoce pobremente, y los estudios publicados últimamente han presentado datos contradictorios al respecto del pronóstico. El objetivo del presente artículo fue evaluar el pronóstico de la miopericarditis/perimiocarditis en un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico.

La metodología empleada fue la siguiente: un total de 486 pacientes (mediana de edad, 39 años; rango 18-83 años; 300 hombres) con pericarditis aguda o un síndrome inflamatorio miopericárdico (miopericarditis/perimiocarditis; 85% idiopático, 11% enfermedad del tejido conectivo o enfermedad inflamatoria intestinal, 5% infeccioso) fueron prospectivamente evaluados desde enero de 2007 a diciembre de 2011. El diagnóstico de pericarditis aguda se basaba en la presencia de 2 de 4 criterios clínicos (dolor torácico, frote pericárdico, elevación difusa del segmento ST o depresión del PR, y nueva aparición o empeoramiento de un derrame pericárdico). Se consideró afectación inflamatoria miopericárdica cuando se encontraban cambios electrocardiográficos atípicos para pericarditis, arritmias, y elevación de troponina cardíaca o una disfunción ventricular nueva o que ha empeorado detectada mediante ecocardiografía y confirmada por resonancia magnética cardíaca.

En cuanto a los resultados comunican que tras una mediana de seguimiento de 36 meses, la normalización de la función ventricular izquierda se alcanza en más del 90% de los pacientes con miopericarditis/perimiocarditis. No se registraron muertes, así como evolución a insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda sintomática. Las recurrencias (principalmente en forma de pericarditis recurrente) fueron la complicación más común durante el seguimiento y fueron más frecuentemente registradas en los pacientes con pericarditis aguda (32%) que en aquellos con

miopericarditis (11%) o perimiocarditis (12%;  $P < 0,001$ ). La elevación de troponina no se asoció con un incremento en las complicaciones

Ante estos resultados, los autores concluyen que el pronóstico de los síndromes inflamatorios miopericárdicos es bueno. A diferencia de los síndromes coronarios agudos, la elevación de troponina no es un marcador pronóstico negativo en este escenario.

## Comentario

La miocarditis y la pericarditis pueden compartir agentes etiológicos comunes, ya sea infecciones (principalmente por virus cardiotrópicos) o no infecciosa (es decir, mediadas por inmunidad, como enfermedades sistémicas inflamatorias, o relacionadas con vacunas). Por lo tanto, en la práctica clínica, un espectro de síndromes miopericárdicos puede ser encontrado, yendo desde la pericarditis pura a grados crecientes de participación inflamatoria del miocardio (miopericarditis y perimiocarditis) hasta llegar a la miocarditis pura. El término miopericarditis ha sido elegido para indicar un síndrome principalmente pericardítico, mientras que perimiocarditis se refiere principalmente a un síndrome primariamente miocárdico. Sin embargo, en la literatura, estos términos se confunden a menudo y utilizan de manera intercambiable.

A pesar de una gran cantidad de datos publicados sobre miopericarditis relacionados con la vacunación contra la viruela como consecuencia del programa reciente de vacunación del gobierno federal de los Estados Unidos para las fuerzas militares, existen pocos datos disponibles sobre el pronóstico de los casos esporádicos no relacionados con vacunaciones. Por otra parte, los resultados sobre pronóstico publicados presentan datos contradictorios, y la evaluación diagnóstica ha sido heterogénea (por ejemplo, sobre la base de simple criterio clínico y elevación de troponina) y no dependen de la confirmación mediante hallazgos de la resonancia magnética cardíaca.

Las principales limitaciones de este estudio son que el diagnóstico era de base clínica y no se confirmó mediante biopsia endomiocárdica, aunque los autores refieren que los pacientes no tendrían indicación si se siguen las guías actuales para biopsia de *American Heart Association/American College of Cardiology/European Society of Cardiology*, y además la resonancia puede ser un buen sustituto al ser una técnica no invasiva. Las otras limitaciones se deben al tamaño de la muestra y la duración del seguimiento.

La principal implicación del estudio, que confirma las sospechas de muchos cardiólogos al respecto de este espectro de patologías inflamatorias, es que a diferencia de los síndromes coronarios agudos la elevación de la troponina cardiaca no es un factor de pronóstico adverso en miopericarditis/perimiocarditis, y que el grado de elevación no se va a correlacionar con la probabilidad de una recuperación subsiguiente; aunque una grandísima mayoría van a recuperar como muestra este estudio.

A pesar de ser el estudio hasta la fecha con una muestra mayor de pacientes con síndrome inflamatorio miopericárdico, está claro como reconocen los autores que se necesita confirmar lo que se sospechaba al respecto de un pronóstico benigno de estas entidades con una muestra más grande y con un mayor seguimiento, que obviamente no tardará en llegar probablemente en forma de estudio multicéntrico.

---

## Referencia

[Good Prognosis for Pericarditis With and Without Myocardial Involvement. Results From a Multicenter, Prospective Cohort Study](#)

- Massimo Imazio, Antonio Brucato, Andrea Barbieri, Francesca Ferroni, Silvia Maestroni, Guido Ligabue, Alessandra Chinaglia, Davide Cumetti, Giovanni Della Casa, Federica Bonomi, Francesca Mantovani, Paola Di Corato, Roberta Lugli, Riccardo Faletti, Stefano Leuzzi, Rodolfo Bonamini, Maria Grazia Modena, Riccardo Belli.
- Circulation 2013; 128:42-49.

## Web Cardiología hoy

[Pronóstico benigno de las pericarditis con o sin afectación miocárdica](#)

# ¿Se puede predecir la respuesta a la resincronización cardiaca?

Dra. Beatriz Miralles Vicedo

30 de julio de 2013

Valoración de la contracción de ventrículo izquierdo mediante resonancia magnética para identificar respondedores a la terapia de resincronización cardiaca.

La terapia de resincronización cardiaca ha demostrado mejorar la calidad de vida y disminuir tanto las hospitalizaciones como la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca que cumplen determinados criterios. Sin embargo, no todos los pacientes responden a esta terapia y tanto el dispositivo como los seguimientos son suficientemente costosos como para intentar mejorar la selección de los pacientes.

Supuestamente los pacientes que más se benefician de esta terapia son aquellos con bloqueo de rama izquierda. Sin embargo, la activación del ventrículo izquierdo en estos pacientes es muy heterogénea. Al realizar el estudio invasivo de la actividad eléctrica del ventrículo izquierdo, se ha visto que hay dos formas de activación; el tipo I en el que la activación es más homogénea; y, el tipo II, en el que hay una línea de bloqueo entre el septo y la pared lateral.

Para estudiar si hay diferencias en cuanto a respuesta a la resincronización en los distintos tipos de activación, los autores elaboran este estudio en el que incluyen a 52 pacientes en clase funcional NYHA II-IV/IV, con QRS >120 ms y FEVI ≤35%. A todos ellos se les realiza ecocardiograma transtorácico y transesofágico y una resonancia magnética.

La edad media de los pacientes es de 65 años, mayoritariamente varones (88%), con origen isquémico de la cardiopatía en el 50% de los pacientes. En general los dos grupos (activación tipo I vs. tipo II) están bien balanceados salvo por algunas diferencias significativas que pueden ser importantes. Los pacientes con activación tipo I son más frecuentemente isquémicos, presentan escara en la RMN con más frecuencia y toman menos diuréticos. En el caso de los del grupo II, tenían más frecuentemente desincronía (vista por RMN).

En cuanto a los resultados, hubo diferencias significativas entre los dos grupos, presentando, los que tenían activación tipo II, mayor mejoría en el test de 6 min marcha, mayor diferencia de volúmenes (lo que definía la respuesta a la terapia -cambio mínimo en un 15% en el volumen telesistólico-) y, por tanto, tenían más tasas de respuesta. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la mejoría de la NYHA o la FEVI. Es importante destacar que no hubo diferencias en cuanto al origen de la cardiopatía ni el lugar de implantación del electrodo de ventrículo izquierdo.

Así, los autores concluyen que la detección del patrón tipo II mediante resonancia predice la respuesta a la resincronización tanto ecocardiográfica como clínica en pacientes con bloqueo de rama izquierda.

## Comentario

Actualmente la mortalidad y los reingresos en la insuficiencia cardiaca tienen tasas elevadas. Una de las terapias que ha demostrado mejorar estos datos es la resincronización cardiaca; sin embargo, a pesar de que a largo plazo puede resultar coste-efectiva, en un primer momento, es un tratamiento costoso, tanto el dispositivo como el seguimiento. Además, hay que tener en cuenta que algunos de los pacientes a los que se les implanta, no responden a la terapia; probablemente por la gran heterogeneidad de los enfermos.

El objetivo del ensayo es bueno, ya que pretende estudiar mejor a estos pacientes para intentar ver si hay algún dato que nos ayude en la selección de aquellos que se van a beneficiar de la resincronización. Aunque los resultados son ventajosos, sí hay un determinado patrón de activación ventricular detectable por RMN que indicaría aquellos con mejor respuesta, tampoco son abrumadores. Existen diferencias en la capacidad funcional y la disminución de los volúmenes ventriculares en aquellos con activación tipo II (pacientes menos isquémicos y con menor presencia de escaras miocárdicas). Sin embargo, no hay diferencias en cuanto a la clase funcional y el cambio en la FEVI.

Hay que tener en cuenta que los pacientes que mejor respondían, los que tenían activación tipo II, tenían menos frecuentemente origen isquémico y menor tasa de escaras en la resonancia. Aunque en el análisis según el origen de la cardiopatía (isquémica o no) las diferencias se mantenían igual a las de los distintos tipos de activación; esto nos indica que en los pacientes isquémicos también influyen otros tipos de tratamiento, como la revascularización y la prevención secundaria.

Además, es importante también la fibrosis miocárdica que presenta el paciente para caracterizar aquellos con más riesgo de arritmias ventriculares potencialmente letales (y susceptibles de otros tipos de tratamientos/dispositivos).

Por otra parte, habría que estudiar a largo plazo si realmente estos pacientes con activación tipo II, supuestamente mejor respondedores a la resincronización, tienen mejores tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad.

Como conclusión, los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular, son enfermos complicados en los que intentamos mejorar tanto la calidad de vida como la supervivencia. Aunque esto se ha perfeccionado de forma importante en los últimos años, todavía hay mucho trabajo por hacer y uno de los pasos es optimizar la elección de los pacientes a las distintas terapias con el fin de mejorar sus resultados, sobre todo aquellas con mayor coste.

---

## Referencia

[Noninvasive Assessment of LV Contraction Patters Using CMR to Identify Responders to CRT](#)

- M Sohal, A Shetty, S Duckett, Z Chen, E Sammut, S Amraoui, G Carr-White, R Razavi, C Aldo Rinaldi.
- J Am Coll Cardiol Img. 2013;6(8):864-873.

## Web Cardiología hoy

[¿Se puede predecir la respuesta a la resincronización cardíaca?](#)

# Influencia de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en la eficacia de la resincronización cardiaca

Dr. Guillermo Isasti Aizpurua

1 de agosto de 2013

Estudio que analiza la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes con insuficiencia cardiaca leve con distintos grados de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo.

La fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) es un marcador subrogado de insuficiencia cardiaca y de riesgos asociados. Los datos de la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador (TRC-D) en pacientes con insuficiencia cardiaca leve y mejor FEVI son limitados.

En el estudio MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*), el laboratorio central de ecocardiografía evaluó la FEVI basal independiente a los centros de inclusión e identificó unos rangos de FEVIs, incluyendo aquellas mayores al 30% (por encima de los criterios de inclusión). La respuesta ecocardiográfica con la TRC, definida como un cambio porcentual en el volumen telediastólico de ventrículo izquierdo, fue analizada en tres grupos específicos según su FEVI: mayor al 30%, del 26% al 30% y menor o igual al 25%. El objetivo primario fue insuficiencia cardiaca o muerte. El objetivo secundario incluyó mortalidad por cualquier causa.

La FEVI fue evaluada en 1.809 pacientes del estudio. Hubo 696 (38%) pacientes con FEVI superior al 30% (con un intervalo de 30,1% a 45,3%); 914 pacientes (50,5%) con FEVI entre el 26% y el 30%; y 199 pacientes con FEVI menor o igual al 25% (11%). La reducción media del volumen telediastólico de ventrículo izquierdo con la TRC-D al año de seguimiento se relacionó directamente con una FEVI mayor (FEVI mayor al 30%: 22,3%; FEVI entre 26% y 30%: 20,1%; y FEVI menor o igual al 25%: 18,7% de reducción, respectivamente [ $p = 0,001$ ]). La TRC-D redujo de igual manera el riesgo de insuficiencia cardiaca/muerte en pacientes con FEVI superior al 30% (HR=0,56 [IC al 95% 0,39-0,82],  $p = 0,003$ ), FEVI entre el 26% y el 30% (HR=0,67 [IC al 95% 0,50-



0,90],  $p = 0,007$ ), y FEVI inferior o igual al 25% (HR=0,57 [IC al 95% 0,35-0,95],  $p = 0,03$ ; todos los valores de  $p$  por interacciones entre tratamiento-FEVI mayores a 0,1).

Como conclusión, en el estudio MADIT-CRT, el beneficio clínico de la TRC fue evidente independientemente de la FEVI basal, incluyendo aquellos con FEVI mayor del 30%, mientras que la respuesta ecocardiográfica fue mayor con FEVI mayores, indicando que la TRC podría beneficiar a pacientes con mejor FEVI.

## Comentario

En este estudio donde se analiza la eficacia de la TRC en distintos subgrupos de pacientes según su FEVI, sorprendentemente se demuestra un beneficio clínico mantenido en todos los grupos y una respuesta ecocardiográfica incluso mayor en pacientes con FEVI superiores al 30% sugiriendo que este subgrupo de pacientes podrían obtener mayores beneficios de esta terapia. Estos hallazgos podrían parecer discrepantes con los publicados en otros estudios donde los pacientes con FEVIs más bajas y grados funcionales de insuficiencia cardiaca más avanzados, serían los que se beneficiarían más de la TRC. Los autores postulan que la TRC tendría un papel ideal en pacientes con FEVI no muy deterioradas, ya que pasado un cierto punto el ventrículo izquierdo no respondería a dicha terapia. Este patrón en J también ocurriría con la asincronía. Aquellos pacientes con grados de asincronía leve-moderados obtienen mayor beneficio que aquellos con grados extremos (muy leves o excesivos) de asincronía.

Otro hallazgo no menos interesante de este estudio es la mayor reducción del volumen de aurícula izquierda en ese subgrupo de pacientes con FEVI más alta. Este dato podría relacionarse con la mayor reducción de regurgitación mitral y de volúmenes telediastólicos y telesistólicos de ventrículo izquierdo en este subgrupo.

En definitiva, nos encontramos ante el primer estudio presentado con un tamaño muestral amplio que analiza el impacto de la FEVI sobre un objetivo primario de insuficiencia cardiaca y muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA I-II) que se someten a TRC. Este estudio podría jugar un papel clave en la ampliación de la indicación de TRC al subgrupo de pacientes con FEVI mayores al 30%.

---

## Referencia

The Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy

- Kutlyifa V, Kloppe A, Zareba W, Solomon SD, McNitt S, Polonsky S, Barsheshet A, Merkely B, Lemke B, Nagy VK, Moss AJ, Goldenberg I.
- J Am Coll Cardiol. 2013;61(9):936-944.

## Web Cardiología hoy

Influencia de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en la eficacia de la resincronización cardíaca

# Frecuencia cardíaca y competencia cronotrópica en la IC tratada con betabloqueantes. ¿Más lento es mejor?

Dra. Ana Rodríguez-Argüeso

6 de agosto de 2013

Subanálisis de más de mil pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI <35% bajo tratamiento con betabloqueantes, para analizar la evolución e incidencia de eventos a largo plazo, en función de la frecuencia cardíaca (FC) mantenida en reposo y el índice cronotrópico (CI).

Dado que una elevada frecuencia en reposo se asocia a un mayor riesgo y mortalidad cardiovascular en pacientes con FEVI deprimida, se plantea el estudio del impacto de la reducción de esta con el arsenal terapéutico disponible. Asimismo, la frecuencia de reserva (CI), se usa para estimar el riesgo isquémico y tutelar la intensidad del ejercicio físico a realizar. En las últimas publicaciones revisadas se comprobó una doble postura: si bien en pacientes isquémicos tratados con agentes beta la incompetencia cronotrópica se mostró como un predictor de mortalidad independiente de la FC en reposo, en otros posteriores basados en la insuficiencia cardíaca, se postuló lo contrario. Por tanto, se diseñó este estudio para esclarecer el peso de la frecuencia y competencia cronotrópica sobre la morbimortalidad en este tipo de pacientes.

Para ello se tomaron datos del HF-ACTION trial incluyendo aquellos pacientes en ritmo sinusal tratados con betabloqueantes que llegaron al máximo en el test de esfuerzo realizado, excluyendo a aquellos portadores de marcapasos. La media de seguimiento fue de unos 32 meses y se incluyeron 1.118 pacientes de los 2.331 randomizados en el estudio inicial. La mayoría estaba en CF II de la NYHA tomando 50 mg/d de la dosis equivalente de carvedilol.

Se observó que el CI se correlacionaba positivamente con el consumo máximo de O<sub>2</sub> y la duración de la prueba de esfuerzo. Este era menor en pacientes con angina (II-IV) que en aquellos sin ella. En el modelo univariado se comprobó que cada incremento en 5 lpm sobre la frecuencia en reposo, se asociaba con un aumento de la probabilidad de muerte u hospitalización por todas las causas (*endpoint* primario) de

un 4%; y cada disminución en 0,1 del CI se asociaba con un aumento de las mismas con un OR: 1,26. En cuanto a la mortalidad y hospitalización por causa estrictamente cardiovascular (CV), los resultados fueron similares y mostraron una relación lineal. También se comprobó una relación, aunque no lineal, entre el CI y la mortalidad CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cronotrópica se asoció a coronariopatía y mortalidad: en pacientes sin historia de infarto de miocardio o revascularización, la presencia de patología coronaria fue sustancialmente más frecuente en aquellos con incompetencia cronotrópica, independientemente del tratamiento betabloqueante administrado.

## Comentario

A la luz de estos resultados, podríamos concluir que un CI en un rango bajo, estaba asociado a mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y un mayor riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por fallo cardíaco. La insuficiencia cronotropa fue predictiva de coronariopatía y mortalidad en sujetos sin historia de infarto. Y en aquellos con patología coronaria establecida o de alto riesgo que no tomaban betabloqueantes, la CI fue un predictor de mortalidad de causa cardíaca y por todas las causas. A pesar de que en estudios previos los resultados obtenidos rechazaron dichas relaciones, estos eran poco potentes, fueron observacionales y no hubo un buen control del tratamiento farmacológico administrado.

Por tanto, el presente estudio arroja luz sobre el poder predictivo de la frecuencia cardíaca alcanzada en reposo y la competencia para adaptarla al esfuerzo, dado que proporciona información adicional sobre el pronóstico en este subgrupo poblacional. Estos resultados tienen implicaciones clínicas importantes como la estratificación del riesgo individual y la posibilidad de diseñar una estrategia de manejo basada en cifras de frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan un índice cronotrópico bajo a pesar de una terapia óptima. Mejorando la reserva de frecuencia, tanto con un entrenamiento progresivo y controlado como con fármacos, podríamos mejorar el pronóstico a largo plazo. En este sentido, los autores hacen referencia a los nuevos fármacos disponibles como es la ivabradina.

En conclusión, se observó que una reducción del CI  $<0,6$  se asoció con un aumento de mortalidad por todas las causas, por causa CV y con un aumento de la hospitalización por descompensación cardíaca. Obtener una mejor respuesta cronotropa al ejercicio, incluso en pacientes tratados con dosis óptimas de betabloqueantes, podría ser un objetivo terapéutico en este subgrupo de población.

---

## Referencia

Association Between Resting Heart Rate, Chronotropic Index, and Long-Term Outcomes in Patients With Heart Failure Receiving B-Blocker Therapy: Data from the HF-ACTION Trial

- Daniela Dobre, Faiez Zannad, Steven J. Keteyian, Susanna R. Stevens, Patrick Rossignol, Dalane W. Kitzman, Joel Landzberg, Jonathan Howlett, William E Kraus and Stephen J. Ellis.
- Eur Heart J (2013) doi: 10.1093/eurheartj/ehs433.

## Web Cardiología hoy

Frecuencia cardíaca y competencia cronotrópica en la IC tratada con betabloqueantes. ¿Más lento es mejor?

# Calculadora de riesgo de sangrado gastrointestinal-beneficio cardiovascular de la aspirina

Dr. Rafael Vidal Pérez

8 de agosto de 2013

Utilizando los mejores estimadores de riesgo cardiovascular y teniendo en cuenta los diferentes factores de riesgo gastrointestinal, este grupo de investigación ha desarrollado un algoritmo dirigido al clínico en su práctica clínica habitual para ayudar en la elección de aspirina y su combinación con inhibidores de la bomba de protones.

Este artículo nace de la dificultad existente en práctica clínica diaria para establecer el balance entre los riesgos gastrointestinales (GI) y cardiovasculares (CV) al plantear los beneficios de una dosis baja de aspirina para un paciente individual. El objetivo que se plantean los autores es el desarrollar una herramienta que permita estimar los riesgos GI y CV para facilitar el proceso clínico de toma de decisiones.

La metodología planteada fue la siguiente: se crearon las estimaciones de tasas-riesgo y se determinó la incidencia de episodios CV y complicaciones GI altas de acuerdo a la presencia de diferentes factores de riesgo. Para las complicaciones GI altas se asumió una incidencia basal de 1 caso/1.000-personas-año, y un incremento del riesgo de dos veces con dosis baja de aspirina, y estimándose una reducción del riesgo GI del 60% con la coadministración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y una reducción del riesgo del 60% si se realizaba la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con historia de úlcera péptica.

Los resultados comunicados por los autores fueron los siguientes: la calculadora se puede encontrar en [Asarisk Calculator](#). En pacientes con bajo riesgo CV el número de complicaciones GI inducido por una dosis baja de aspirina va a ser mayor que el número de episodios CV prevenido. En pacientes con alto riesgo CV, la dosis baja de aspirina se recomienda, pero el número de complicaciones GI inducidas puede todavía sobrepasar el número de episodios CV evitados. El uso de IBP reduce el número de complicaciones inducidas por la dosis bajas de aspirina, pero el número de episodios CV evitados podría ser todavía sobrepasado por el número de complicaciones GI inducidas en pacientes con alto riesgo GI.

Ante estos hallazgos los autores concluyen que existen muchas situaciones clínicas donde el número de las potenciales complicaciones GI altas inducidas por la dosis baja de aspirina podría exceder el número de episodios CV potencialmente prevenibles. Una calculadora del riesgo podría guiar a los médicos en la elección de terapias apropiadas y maximizar el beneficio de la aspirina.

## Comentario

Los beneficios CV de la dosis baja de aspirina en prevención primaria y secundaria de episodios CV pueden verse sobrepasados por su asociación con complicaciones GI altas mayores. Aunque la dosis bajas de aspirina (considera como dosis menores de 325 mg diariamente) se han asociado también con la perforación GI, este es un evento infrecuente y la gran mayoría de las complicaciones son episodios de sangrado desde el tracto GI alto (esófago, estómago y duodeno) que se manifiestan como la presencia de melena, hematoquecia y/o hematemesis confirmadas por personal hospitalario.

Los beneficios de las dosis bajas de aspirina en términos de reducción en el número de episodios CV están claros en la prevención secundaria de episodios CV. En cambio, para la prevención primaria de episodios CV, los beneficios netos de las dosis bajas de aspirina han sido cuestionados por los riesgos de desarrollar complicaciones GI que pueden superar a los beneficios CV netos. A pesar de esto, en práctica clínica, la dosis baja, sola o combinada con otros fármacos antitrombóticos, ha aumentado en su prescripción estos últimos años, tanto para prevención primaria como secundaria. También el envejecimiento de la población con múltiples comorbilidades puede estar motivando dicho incremento en el uso. Clopidogrel puede disminuir el riesgo de posterior de ictus isquémico/infarto de miocardio o muerte vascular por 8% adicional al efecto aislado de aspirina en pacientes con alto riesgo de episodios aterotrombóticos.

Es sabido que el riesgo de sangrado GI alto no es uniforme en los pacientes que pueden necesitar aspirina y va a depender de distintos factores de riesgo como edad, sexo, historia de úlcera no complicada, historia de úlcera complicada, historia de dispepsia, infección por *H. pylori* y tratamiento conjunto con otros fármacos (clopidogrel, anticoagulantes, corticoesteroides o antiinflamatorios no esteroideos-AINES); factores que se asocian a un riesgo aumentado de sangrado GI alto en pacientes bajo dosis baja de aspirina. Este aspecto no es poco importante, dado que 5-12% de los pacientes que desarrollan un sangrado ulceroso pueden morir debido a sangrado no controlado o más probablemente debido a comorbilidades que se agraven durante el episodio de sangrado.

Creo que esta calculadora puede muy útil en nuestra práctica clínica diaria y puede ayudar a la hora de la toma de decisiones especialmente en las dudas para prevención primaria, así como proporcionando datos en cuanto a la estimación del riesgo GI en caso de prevención secundaria y mostrando además los factores adicionales de riesgo donde puede ser posible una actuación para reducir el riesgo. A modo de ejemplo varón de 76 años, 360 mg/dl colesterol, 40 HDL, tensión arterial normal-alta, fumador con historia de dispepsia/ úlcera pasada, no diabético, sin usar AINES; se cree necesario administrar aspirina en dosis bajas, pues la calculadora nos dará el riesgo CV a 10 años que es del 34,1 %, con lo que la aspirina está altamente recomendada y nos indica también que asociar un IBP es necesario y cuántos episodios estamos previniendo.

Estamos ante una herramienta altamente recomendable para incluir en nuestro grupo de favoritos web, para tenerla a mano a la hora de plantear aspirina en prevención primaria como doble antiagregación en secundaria y evaluar la necesidad o no del uso de IBP.

---

## Referencia

[The Aspirin Cardiovascular/Gastrointestinal Risk Calculator - A Tool to Aid Clinicians in Practice](#)

- Lanas, M. Polo-Tomas, R. Casado-Arroyo.
- Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 738-748.

## Web Cardiología hoy

[Calculadora de riesgo de sangrado gastrointestinal-beneficio cardiovascular de la aspirina](#)



# Guía de la EHRA para el uso de los nuevos anticoagulantes en práctica clínica

Dr. Rafael Vidal Pérez

13 de agosto de 2013

Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) son una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención del ictus en la fibrilación auricular (FA) no valvular. Tanto médicos como pacientes tendrán que aprender a usar estos fármacos de forma efectiva y segura en situaciones clínicas específicas. Presentamos un resumen de una guía para ayudar a los médicos en su uso.

La guía práctica ha sido elaborada por la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) para ayudar a los médicos en el uso de los diferentes NACOs. El texto completo se ha publicado en *Europace*, en ella se plantean respuestas prácticas a 15 escenarios clínicos concretos:

1. Consejos prácticos para el inicio y seguimiento de los pacientes tratados con NACOs
2. Cómo medir el efecto anticoagulante de los NACOs
3. Interacciones entre fármacos y farmacocinética de los NACOs
4. Cambios entre los distintos regímenes anticoagulantes
5. Asegurar el cumplimiento en la toma de NACOs
6. Cómo manejar los errores de dosificación
7. Pacientes con enfermedad renal crónica
8. Qué hacer si hay una (sospecha) sobredosis sin sangrado, o un test de coagulación que indica riesgo de sangrado
9. Manejo de las complicaciones por sangrado

10. Pacientes sometidos a una intervención quirúrgica o ablación programada
11. Pacientes sometidos a una intervención quirúrgica urgente
12. Pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria
13. Cardioversión en paciente tratado con NACOs
14. Pacientes que presentan un ictus agudo mientras reciben NACOs
15. NACOs vs. AVKs en pacientes con malignidades

Como las nuevas informaciones aparecen a un ritmo rápido, en la web de la EHRA se va publicando la última información disponible en una página [NOAC for AF](#), página que contiene también enlaces a las guías de FA de la ESC, así como un pequeño libro con los mensajes claves, documentos para imprimir y una propuesta de tarjeta universal para pacientes anticoagulados con NACOs.

## Comentario

Los NACOs son una alternativa a los AVKs para la prevención de tromboembolia en FA no valvular. Aunque muy prometedores en muchos aspectos (efecto predecible sin necesidad de monitorización menos interacciones con alimentación y fármacos, vida media plasmática más corta, y una mejor tasa de eficacia/seguridad), su uso apropiado va a requerir nuevas aproximaciones en muchos aspectos del día a día.

Así, las guías ESC de 2010 (y su revisión de 2012) simplemente se limitan a hablar de las indicaciones para la anticoagulación en general (por ejemplo, basándose en la escala CHA2DS2-VASc), y de los NACO en particular; tocando muy poco como manejar los NACO en situaciones clínicas específicas, siendo este el lugar que pretende cubrir esta nueva guía de la EHRA.

Estas guías son de recomendable lectura para orientarnos en diferentes aspectos en los que por ahora lo único que tenemos es la opinión de expertos y los registros post-comercialización que van apareciendo. Dentro de las secciones destacaría las que se refieren a qué hacer en caso de sangrado, donde se presenta una interesante tabla resumen

bastante aclaratoria al respecto de cuáles pueden ser las alternativas; otra sección de gran interés es la que se refiere a cómo actuar ante una intervención programada.

Lo que está claro tras la lectura de este documento es que aún queda mucho camino que recorrer en nuestro conocimiento y uso práctico de estos nuevos fármacos que han supuesto un cambio significativo en el manejo de la anticoagulación en FA no valvular.

---

## Referencia

[EHRA Practical Guide on the Use of New Oral Anticoagulants in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: Executive Summary](#)

- Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A. John Camm y Paulus Kirchhof.
- Europace (2013) 15, 625–651. doi:10.1093/europace/eut083.

## Web Cardiología hoy

[Guía de la EHRA para el uso de los nuevos anticoagulantes en práctica clínica](#)

# Resultados a largo plazo de la miomectomía quirúrgica en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Dr. Rafael Vidal Pérez

15 de agosto de 2013

Estudio que nos informa sobre los predictores pronósticos a largo plazo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica sintomática sometidos a miomectomía quirúrgica para la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI).

La metodología y resultados del estudio fueron los siguientes: se recogieron 669 pacientes consecutivos con miocardiopatía hipertrófica y obstrucción severa sintomática del TSVI ( $47 \pm 1$  años, 63% varones) intratable con tratamiento médico máximo, que fueron derivados a un hospital terciario entre enero 1997 y diciembre de 2007 para miectomía quirúrgica con vistas a disminuir la obstrucción del TSVI. Se excluyeron pacientes <18 años de edad, aquellos con una fracción de eyección <50%, aquellos con cardiopatía hipertensiva del anciano, y aquellos con estenosis mitral o aórtica más que ligera. Se recogieron los datos clínicos, ecocardiográficos y de Holter.

Un objetivo compuesto formado por muerte, descargas apropiadas de DAI, muerte súbita resucitada, ictus documentado, e ingreso por insuficiencia cardiaca congestiva fue recogido durante el seguimiento. Durante un seguimiento medio de  $6,2 \pm 3$  años, 86 pacientes (112%) presentaron el objetivo compuesto con una tasa de eventos a 30 días, un año, y dos años de 0,7%, 2,8% y 4,7% respectivamente. La tasa de episodios duros (muerte, descarga de DAI, y muerte súbita reanimada) a 30 días, un año y dos años fue de 0%, 1,5% y 3%, respectivamente. El análisis multivariado por pasos identificó la fibrilación auricular residual postoperatoria (*hazard ratio* 2,12; intervalo de confianza 1,37-3,34;  $P = 0,001$ ) y el incremento en la edad (*hazard ratio* 1,49; intervalo de confianza 1,22-1,82;  $P = 0,001$ ) como predictores independientes del pronóstico compuesto a largo plazo.

Ante estos resultados los autores concluyen que los pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica sintomática, que son sometidos a una cirugía para reducir la obstrucción del TSVI, van a presentar una tasa baja de episodios durante el seguimiento

a largo plazo; el empeoramiento pronóstico se ha relacionado con un incremento de la edad y la presencia de fibrilación auricular residual durante el seguimiento.

## Comentario

La miocardiopatía hipertrófica es una miocardiopatía hereditaria a menudo impredecible con una expresión clínica variable y una historia natural que va desde un estado asintomático en la mayoría de los casos hasta los síntomas de insuficiencia cardíaca pasando por la muerte súbita que ocurre en menos del 1% de los casos. Si nos basamos en trabajos previos hasta un 70% de los pacientes pueden tener una obstrucción del TSVI demostrable, lo que en una proporción significativa podrá llegar a requerir una miomectomía quirúrgica (con o sin procedimientos concomitantes sobre la válvula mitral) para disminuir los síntomas intratables a pesar de tratamiento médico máximo, con excelentes resultados a largo plazo. Incluso se ha llegado a decir que este procedimiento quirúrgico puede alterar el curso natural de los pacientes con hipertrofia y obstrucción severa del TSVI, permitiendo una expectativa de vida similar a la de población de su misma edad.

Es de interés recordar qué se considera obstrucción del TSVI, así se considera la obstrucción en reposo cuando un gradiente pico instantáneo en el TSVI es  $\geq 30$  mmHg, cosa que ocurre en torno al  $\approx 25\%$  a  $30\%$  de los pacientes con hipertrófica, y otro tercio o algo más van a tener una obstrucción del TSVI latente que se define como  $< 30$  mmHg en reposo y  $\geq 30$  mmHg con provocación, esa provocación puede realizarse de forma fisiológica con maniobras de Valsalva o una prueba de esfuerzo.

Esta publicación representa uno de los mayores estudios contemporáneos de un solo centro que intenta describir el pronóstico a largo plazo de la miomectomía quirúrgica. Dentro de sus limitaciones destaca ese carácter monocéntrico del estudio, al ser un centro de referencia en el que se realiza, probablemente los pacientes son de mayor riesgo que en otros estudios; su aplicabilidad se limita a los individuos con características similares a los criterios de inclusión; y la definición de las causas de muerte en este tipo de patología no siempre será sencillo.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, subtítulo de forma gráfica como "el corte que cura", y de obligada lectura, Lynne K. Williams y Harry Rakowski, repasan la definición y manejo de la obstrucción del TSVI, alabando las virtudes del manejo quirúrgico sobre la ablación septal con alcohol, ya que permite la actuación sobre

otros elementos durante el mismo acto quirúrgico que pueden contribuir a la mejoría sintomática (por ejemplo, la cirugía sobre válvula mitral).

En resumen tomando las palabras del editorialista "la miomectomía quirúrgica es verdaderamente el corte que cura, y estos resultados alcanzables tanto en el corto como largo plazo deben ser el acicate para crear más centros de excelencia quirúrgica alrededor del mundo"; por tanto, como en cualquier técnica quirúrgica, es recomendable el acumular experiencia para obtener una mejora de los resultados, lo cual a veces organizativamente no es sencillo.

---

## Referencia

[Predictors of Long-Term Outcomes in Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Patients Undergoing Surgical Relief of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction](#)

- Milind Y. Desai, Aditya Bhonsale, Nicholas G. Smedira, Peyman Najji, Maran Thamilarsan, Bruce W. Lytle, Harry M. Lever.
- Circulation. 2013; 128:209-216.

## Web Cardiología hoy

[Resultados a largo plazo de la miomectomía quirúrgica en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva](#)

# ¿Aporta algo la RMC para el pronóstico del SCACEST?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

20 de agosto de 2013

Estudio observacional prospectivo unicéntrico, que evalúa la utilidad de la RMC para predecir la evolución de 206 pacientes tras un síndrome coronario agudo con elevación del ST.

Se ha demostrado el valor pronóstico de varios índices de resonancia magnética cardiaca a medio plazo tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La extensión de la necrosis transmural permite una predicción simple y exacta de viabilidad miocárdica. Sin embargo, se desconoce su valor pronóstico a largo plazo más allá de una completa evaluación clínica y por resonancia. La hipótesis de trabajo de los autores fue que la evaluación semicuantitativa de la extensión de la necrosis transmural es el mejor índice de resonancia para predecir el pronóstico a largo plazo tras un infarto con elevación del segmento ST. Para ello se realizó un estudio cuantitativo con resonancia a 206 pacientes consecutivos tras un infarto con elevación del segmento ST.

También se evaluó semicuantitativamente (número de segmentos alterados, modelo de 17 segmentos) edema, contractilidad basal y tras dobutamina, perfusión de primer paso, obstrucción microvascular y extensión de la necrosis transmural. Durante el seguimiento (mediana, 51 meses), 29 pacientes sufrieron un primer evento cardiaco adverso (8 muertes cardiacas, 11 infartos y 10 reingresos por insuficiencia cardiaca). Estos eventos se asociaron con mayor alteración de los índices de resonancia. Tras un ajuste multivariable, la extensión de la necrosis transmural fue el único índice de resonancia con asociación independiente con los eventos cardiacos adversos (razón de riesgos = 1,34 [1,19-1,51] por cada segmento con necrosis transmural >50%;  $p < 0,001$ ).

El estudio concluye que un sencillo análisis semicuantitativo de la extensión de la necrosis transmural es el índice de resonancia cardiaca más potente para predecir el pronóstico a largo plazo tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

## Comentario

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico que intenta valorar la utilidad de diversas mediciones obtenidas por RMC en adición a los marcadores pronósticos clásicos en los pacientes que han sido ingresados por SCACEST (seguimiento a 2 años).

En múltiples estudios se ha investigado un gran número de parámetros de la RMC que se puede obtener en una sola exploración (función y los volúmenes ventriculares, el tamaño del infarto, el edema miocárdico, el miocardio recuperable, la perfusión miocárdica y la obstrucción microvascular. Los autores de este estudio valoran múltiples parámetros de la RMC y los enfrentan a variables clínicas. En concreto se realiza un análisis multivariable en el que se incluyeron 11 variables clínicas y 15 variables de RMC, los autores llegaron a la conclusión de que, además de la edad y la elevación de la frecuencia cardiaca, la extensión transmural del infarto era el único índice de la RMC que predecía de manera independiente la aparición de MACE. Al incrementarse el estadístico C de una manera discreta (de 0,75 a 0,83) se demostraba la mejora del valor predictivo al valorar la extensión transmural del infarto más allá de los predictores del riesgo clínicos. Se trata por tanto del estudio unicéntrico con más pacientes y con mayor seguimiento que obtiene estos hallazgos en la literatura. Otra de las bondades del trabajo es que la utilización de dobutamina (más compleja y requiere más tiempo) no aporta nada más allá que la extensión del infarto o la FEVI, por lo que una conclusión importante sería que no es necesaria su realización para orientar el pronóstico de estos pacientes.

Como limitaciones importantes, tal y como comentan los autores, a pesar de incluir más de 200 pacientes, los episodios clínicos obtenidos son escasos y ponen en duda los análisis multivariantes que se han realizado con tantas variables (en general se recomiendan al menos 10 episodios adversos por cada variable incluida en el modelo).

Por otro lado, el incremento de la precisión obtenido por el estadístico C del modelo que incluye dichas variables de RMC, es dudoso que justifique la realización de dicha técnica en el global de los pacientes con SCACEST dados los tiempos actuales, y por tanto, habría que seleccionar aquellos pacientes que se van a beneficiar más de su poder predictor, pero para ello necesitamos análisis de subgrupos que en este caso son impracticables por la escasez de episodios adversos, pero abre la puerta para estudios de colaboración y estudios multicéntricos que se están llevando a cabo (Euro-CMR).



---

## Referencia

Valor pronóstico a largo plazo del análisis completo de los índices de resonancia magnética cardiaca tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST

- Pilar Merlos, María P. López-Lereu, Jose V. Monmeneu, Juan Sanchis, Julio Núñez, Clara Bonanad, Ernesto Valero, Gema Miñana, Fabián Chaustre, Cristina Gómez, Ricardo Oltra, Lorena Palacios, María J. Bosch, Vicente Navarro, Angel Llácer, Francisco J. Chorro, Vicente Bodí.
- Rev Esp Cardiol. 2013; 66:603-5.

## Web Cardiología hoy

¿Aporta algo la RMC para el pronóstico del SCACEST?

# Tabaquismo y antiagregación: ¿fumadores con ventajas?

Dra. María José Bosch Campos

22 de agosto de 2013

En diferentes ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con cardiopatía isquémica se ha encontrado un mayor beneficio del tratamiento con clopidogrel en fumadores ya que el tabaco tiene influencia sobre la agregación plaquetar y sobre la activación de enzimas que aumentan los metabolitos activos de este fármaco, lo cual se conoce como 'la paradoja de los fumadores'.

En este ensayo clínico se estudió este efecto en pacientes con enfermedad coronaria estable. Asimismo, se estudió la farmacocinética y farmacodinámica del prasugrel según la exposición de los pacientes al tabaquismo, lo cual no se había hecho hasta el momento.

El estudio PARADOX es un ensayo clínico prospectivo randomizado doble ciego y cruzado controlado mediante placebo. Se estudiaron 56 sujetos no fumadores y 54 fumadores diagnosticados de enfermedad coronaria estable objetivada y que estaban tomando aspirina previamente. Los pacientes se randomizaron a recibir clopidogrel (75 mg/día) o prasugrel (10 mg/día) durante 10 días. Posteriormente se cruzaron al otro brazo de tratamiento tras 14 días de lavado. La farmacocinética se evaluó mediante dos test: VerifyNow P2Y12 y vasodilatación activada mediante fosforilación de fosfoproteínas. Se determinaron además niveles de metabolitos del clopidogrel y prasugrel, la actividad del citocromo P450 1A2, el genotipo CYP2C19 y otros parámetros de seguridad.

Durante la terapia con clopidogrel la inhibición de la agregación plaquetaria mediante los test utilizados tuvo una tendencia a ser menor en los no fumadores (media de la diferencia de tratamiento en mínimos cuadrados  $\pm$  DE:  $7,7 \pm 4,1\%$ ;  $p = 0,062$ ). La inhibición de la agregación plaquetaria fue menor en pacientes fumadores tratados con clopidogrel que en aquellos tratados con prasugrel (media de la diferencia de tratamiento en mínimos cuadrados  $\pm$  DE:  $31,8 \pm 3,4\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Durante la terapia con clopidogrel la inhibición de la agregación plaquetaria fue menor, las unidades relativas P2Y12 y la vasodilatación activada mediante fosforilación de fosfoproteínas y el índice de reactividad plaquetario fueron mayores en pacientes no fumadores

que fumadores ( $p = 0,043$ ;  $p = 0,005$  y  $p = 0,042$ , respectivamente). Los efectos antiplaquetarios fueron mayores con prasugrel independientemente de la exposición a tabaco ( $p > 0,001$  para todas las comparaciones).

El estudio PARADOX demostró que en los pacientes no fumadores tratados con clopidogrel se encontró menor exposición a los metabolitos activos del clopidogrel. El tratamiento con prasugrel se asoció a una exposición mayor a metabolitos activos y mayores efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos independientemente de la exposición al tabaco. La respuesta más pobre en pacientes no fumadores tratados con clopidogrel podría ser la explicación para la "paradoja de los fumadores" comentada anteriormente.

## Comentario

El PARADOX es el primer ensayo clínico que estudió la influencia del tabaquismo en la farmacodinámica y farmacocinética del clopidogrel y prasugrel. Los pacientes no fumadores tuvieron una respuesta reducida al clopidogrel, comparados con los fumadores. La exposición al tabaco se asoció a una reactividad plaquetaria dos veces menor que en los no expuestos durante el tratamiento con clopidogrel. Sin embargo, el tabaco no influenció la respuesta plaquetaria en los pacientes tratados con prasugrel y se objetivó un efecto antiplaquetario mayor y una reactividad plaquetaria mucho menor independiente de la exposición al tabaco en estos pacientes. El tabaco aumentó la bioactivación del clopidogrel reflejado como una mayor exposición a metabolitos activos en los test utilizados. Además los autores en un análisis *post hoc* demostraron que el tabaquismo estaba asociado a una menor reactividad plaquetaria y una mayor inhibición plaquetaria que era dependiente del número de cigarrillos/día. Los autores además postulan que la relación entre la reactividad plaquetaria y un evento isquémico podría tener una curva sigmoidea con un riesgo muy aumentado a partir de un umbral determinado y que los pacientes no fumadores tratados con clopidogrel presentan diferencias pequeñas en cuanto a esta reactividad pero suficientes como para llegar al umbral donde se aumenta significativamente el riesgo de eventos isquémicos. Estos hallazgos podrían explicar otros estudios donde se ha objetivado mayor número de eventos en pacientes no fumadores tratados con clopidogrel tras intervencionismo coronario o un síndrome coronario agudo en los cuales se ha visto un mayor número de complicaciones tras revascularización y de eventos isquémicos durante el seguimiento.

En cuanto a la exposición a tabaquismo y prasugrel no se objetivó ninguna influencia en la farmacocinética y farmacodinámica. Además, debido a que el efecto de la inhibición plaquetar es mucho mayor con este fármaco, pequeños cambios en la presencia de metabolitos activos del prasugrel no tuvieron influencia en los efectos antiplaquetarios. Teniendo en cuenta la curva sigmoidea que se mencionó anteriormente que relaciona la reactividad plaquetar con la aparición de eventos isquémicos, los pacientes tratados con prasugrel tanto fumadores como no fumadores estarían muy lejos de ese umbral donde se objetiva ese aumento de riesgo para aparición de eventos cardiovasculares.

Los autores concluyen que los pacientes tratados con prasugrel tienen mayor efecto antiplaquetario independientemente de su exposición al tabaco y los pacientes no fumadores tratados con clopidogrel tienen una peor respuesta antiplaquetaria. Esto podría explicar los hallazgos de ensayos clínicos randomizados importantes publicados anteriormente y por tanto este efecto menor del clopidogrel en no fumadores y sus consecuencias necesitarían ser investigadas en futuros estudios.

---

## Referencia

[The Influence of Smoking Status on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel and Prasugrel](#)

- Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, Kereiakes DJ, Lasseter KC, White A, Angiolillo DJ, Nolin TD, Maa JF, Bailey WL, Jakubowski JA, Ojeh CK, Jeong YH, Tantry US, Baker BA.
- J Am Coll Cardiol 2013; 62:505-12.

## Web Cardiología hoy

[Tabaquismo y antiagregación: ¿fumadores con ventajas?](#)

# Evaluación de la ranolazina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y angina crónica estable

Dr. Guillermo Isasti Aizpurua

27 de agosto de 2013

Este estudio pretende examinar la eficacia de la ranolazina contra placebo en la frecuencia semanal de la angina y el uso de nitroglicerina sublingual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad arterial coronaria (EAC) y angina crónica estable sintomáticos a pesar de tratamiento con dos antianginosos.

Los pacientes diabéticos tienen EAC más extensa que aquellos no diabéticos y un número mayor de episodios anginosos. La ranolazina no solo es eficaz en el tratamiento de la angina sino también puede mejorar el control glucémico, añadiendo así algunos beneficios potenciales en este grupo de alto riesgo. Se llevó a cabo un ensayo randomizado para comprobar el beneficio antianginoso de la ranolazina en pacientes diabéticos con angina estable.

TERISA (*Type 2 diabetes Evaluation of Ranolazine In Subjects with chronic stable Angina*) fue un ensayo clínico internacional, randomizado y doble ciego de ranolazina contra placebo en pacientes con diabetes, EAC y angina estable tratados con 1 o 2 antianginosos. Tras un periodo de comienzo simple ciego de 4 semanas con placebo, los pacientes fueron randomizados a 8 semanas, doble ciego, con ranolazina (dosis objetivo de 1.000 mg dos veces al día) o placebo. Se registraron los episodios anginosos y el uso de nitroglicerina con entradas diarias en un diario electrónico. El objetivo primario fue el número medio semanal de episodios anginosos sobre las últimas seis semanas del estudio.

Un total de 949 pacientes se randomizaron en 104 centros de 14 países. La edad media fue de 64 años, el 61% eran hombres, la duración media de la diabetes fue de 7,5 años y la HbA1c media basal fue 7,3%. La recogida de los datos en el diario electrónico fue del 98% en ambos grupos. La frecuencia semanal de angina fue significativamente menor con ranolazina frente a placebo (3,8 [IC al 95% 3,6-4,1] episodios frente a 4,3 [IC al 95% 4,0-4,5] episodios,  $p = 0,008$ ), al igual que el uso semanal de nitroglicerina sublingual (1,7 [IC al 95% 1,6-1,9] dosis frente a 2,1 [IC al 95% 1,9-2,3] dosis,  $p = 0,003$ ). No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos serios entre los dos grupos.

En conclusión, en los pacientes diabéticos con angina crónica a pesar del tratamiento con hasta dos antianginosos, la ranolazina reduce los episodios de angina y el uso de nitroglicerina sublingual y es bien tolerada.

## Comentario

Algunos estudios demuestran que los pacientes diabéticos experimentan una carga mayor de angina comparado con los pacientes no diabéticos tras un síndrome coronario agudo. Dada la alta prevalencia de angina en pacientes diabéticos, así como su relación con peor calidad de vida, un mayor riesgo de hospitalizaciones repetidas y un incremento en el coste sanitario, es de gran importancia estudiar nuevas estrategias para el manejo de la agina en este grupo de pacientes.

Análisis *post hoc* y subanálisis de algunos estudios, como el CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina*) y el MERLIN-TIMI 36 (*Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes\_Thrombolysis In Myocardial Infarction 36*) mostraron que la ranolazina disminuía la frecuencia de la angina en la misma medida en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 y sugirieron una tendencia hacia un beneficio terapéutico mayor de la ranolazina frente a placebo en la reducción de la isquemia recurrente en pacientes diabéticos tipo 2 con respecto a aquellos sin diabetes, respectivamente. Aunque estos análisis observacionales sugirieron un beneficio antianginoso de la ranolazina en pacientes diabéticos tipo 2, esta hipótesis no ha sido probada prospectivamente hasta ahora. El ensayo TERISA es el primer ensayo clínico randomizado que estudia un tratamiento médico antianginoso específicamente en pacientes con diabetes tipo 2.

El análisis por subgrupos del ensayo TERISA produjo hallazgos intrigantes, particularmente la mayor eficacia de la ranolazina frente a placebo en pacientes con niveles más altos de HbA1c. Los mecanismos involucrados en este hallazgo están por determinar. Independientemente de la fisiología subyacente, estos hallazgos, si se confirman en ensayos clínicos futuros, sugerirían que los pacientes diabéticos con angina y control glucémico subóptimo podrían tener un mayor beneficio de la terapia con ranolazina, tanto en términos de su efecto antianginoso como de control glucémico.

El estudio TERISA tiene varios puntos metodológicamente fuertes argumentados por sus autores como son la inclusión periodo simple ciego con placebo en el diseño del estudio (teniendo en cuenta el marcado efecto placebo en los ensayos clínicos de los agentes antianginosos) y el autorregistro de resultados por parte de los pacientes

mediante un nuevo diario electrónico con un cumplimiento excepcional. Sin embargo, los resultados de este estudio deberían interpretarse en el contexto de varias limitaciones como la homogeneidad racial de la muestra (en su mayoría europea) y los análisis de subgrupo como generadores de hipótesis. En el caso específico de los datos de mayor eficacia de ranolazina en pacientes con mayor HbA1c, aunque fueron ajustados por algunos factores claves (incluyendo la región geográfica) puede existir aún factores de confusión. Finalmente, la relativa corta duración del tratamiento en el estudio TERISA limita su habilidad para saber la duración del efecto antianginoso observado de la ranolazina, aunque en otros estudios se ha observado que este efecto se mantiene al menos doce meses.

En conclusión, en este estudio con pacientes diabéticos tipo 2 con EAC establecida y angina estable, la ranolazina fue más efectiva que placebo en la reducción del objetivo primario de la media de episodios anginosos semanales, así como la media de uso de nitroglicerina sublingual. El beneficio terapéutico de la ranolazina frente a placebo fue mayor en los pacientes con HbA1c basal más alta. Además, ranolazina fue segura y bien tolerada en esta población.

---

## Referencia

[Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina](#)

- Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR.
- J Am Coll Cardiol 2013; 61:2038-2045.

## Web Cardiología hoy

[Evaluación de la ranolazina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y angina crónica estable](#)

# ¿Hay tratamiento específico para la insuficiencia cardiaca con función conservada?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

29 de agosto de 2013

Estudio observacional prospectivo multicéntrico, que evalúa la utilidad del uso de antagonistas del SRA (IECAS y ARA-II) en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada.

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (ICFEP) puede ser tan común y tan letal como la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER). Tres ensayos aleatorios realizados con IECAS y ARA-II no llegaron a encontrar beneficios significativos, pero tras su análisis pueden haber tenido sesgos de selección o han podido tener poca potencia.

Para probar la hipótesis de que el uso de antagonistas del SRA se asocia con una reducción de todas las causas de mortalidad en una población no seleccionada con ICFEP se realizó este estudio prospectivo de 41.791 pacientes únicos registrados en 64 hospitales y 84 consultorios de atención ambulatoria entre 2000 y 2011 en Suecia (*Swedish Heart Failure Registry*). De estos, 16.216 pacientes presentaron ICFEP (fracción de eyección  $\geq 40\%$ ), con una media de edad, 75 años; 46% mujeres) fueron tratados con antagonistas del SRA 12.543. Se realizó un análisis de propensión para el uso de antagonistas del SRA a partir de 43 variables.

Se evaluó la asociación entre el uso de antagonistas del SRA y todas las causas de mortalidad en una cohorte emparejada 1:1 según la edad y la puntuación de propensión y en la cohorte con ajuste para la puntuación de propensión como covariable continua. Para evaluar la coherencia, la edad por separado y la propensión de puntuación emparejada los análisis se realizaron de acuerdo a la dosis de antagonista de SRA en pacientes con ICFEP y en 20.111 pacientes con ICFER (fracción de eyección  $< 40\%$ ) en el mismo registro. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad por todas las causas. En cuanto a los resultados en la cohorte ICFEP emparejada, la supervivencia a 1 año fue del 77% (IC del 95%, 75-78%) en los pacientes tratados frente a 72% (IC del 95%, 70-73%) de los pacientes no tratados, con un cociente de riesgo (HR) de 0,91 (IC, 0,85 a 0,98, 95%,  $p = 0,008$ ). En la cohorte



ICFEP, la supervivencia a 1 año fue del 86% (IC del 95%, 86-87%) en los pacientes tratados frente a 69% (IC del 95%, 68-71%) de los pacientes no tratados, con una puntuación de propensión HR ajustado de 0,90 (IC del 95% 0,85-0,96,  $p = 0,001$ ). En el análisis de la dosis ICFEP, el CRI fue de 0,85 (IC del 95% 0,78-0,83) de 50% o mayor de la dosis objetivo versus ningún tratamiento ( $P < 0,001$ ) y de 0,94 (IC del 95% 0,87-1,02) por menos de 50% de la dosis diana versus ningún tratamiento ( $P = 0,14$ ).

Los autores concluyen que entre los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada, el uso de antagonistas del SRA se asoció con una menor mortalidad por cualquier causa.

## Comentario

Hasta la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca tiene fracción de eyección normal o casi normal, esta clase de insuficiencia cardiaca denominada con fracción de eyección conservada (ICFEP) o insuficiencia cardiaca diastólica puede tener una mortalidad tan alta como la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER) o insuficiencia cardiaca sistólica, sin embargo, no existe un tratamiento específico tal y como existe en la ICFER.

Es controvertido si los trastornos fisiopatológicos que acontecen en ambas entidades son distintos o similares, existiendo una considerable superposición de estos, así pues ambas entidades presentan presiones de llenado elevadas y signos y síntomas de insuficiencia cardiaca clásicos. Por ejemplo, la disfunción diastólica y sistólica se ha demostrado que ocurren tanto ICFER y ICFEP, la activación del SRA y otras activaciones neurohormonales se produce tanto en ICFER y ICFEP y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona también está involucrado en los precursores y los procesos asociados con ICFEP, tales como la hipertensión, la disfunción vascular, y la hipertrofia miocárdica y la fibrosis, que conduce a un aumento de la rigidez, alteración de la relajación, y disfunción diastólica. Los antagonistas del SRA inhiben el remodelado maladaptativo tanto de la ICFER y ICFEP y sus precursores y está claramente demostrado que mejoran la supervivencia en ICFER.

Estas observaciones proporcionan una base para el uso de los antagonistas del SRA en ICFEP. Sin embargo, en los tres ensayos controlados aleatorios principales, los antagonistas del SRA no mejoraron los resultados primarios en ICFEP. No obstante, hubo una tendencia a la mejoría de los objetivos primarios y beneficios significativos en los objetivos secundarios. Los ensayos han sido criticados porque existía un posible

sesgo de selección, baja potencia o alta tasas de cruzamiento, por lo tanto, la hipótesis de que los antagonistas del SRA se asocian con una reducción de la mortalidad en una amplia población no seleccionada con ICPEP puede no estar cerrada. Así surgen los registros observacionales multicéntricos que intentan llegar a donde los ensayos clínicos no pueden hacerlo. Si se trata de un amplio registro, con un buen seguimiento y número adecuado de episodios cardiovasculares, se pueden utilizar las modernas técnicas estadísticas de pseudoaleatorización, que permiten precisar a la variable que estamos estudiando sin que existan interferencias de otras, y además dadas las características inherentes a los registros los sesgos de inclusión están minimizados y permiten obtener información de las subpoblaciones menos representadas en los ensayos (ancianos, insuficiencia renal, etc.).

En este contexto se realiza este registro mediante el análisis apareado de *propensity score* (pseudoaleatorización) y los datos obtenidos por los IECAS y ARA-II en los pacientes con ICPEP, son los esperables por su explicación fisiopatológica y por tanto resultan beneficiosos en esta clase de insuficiencia cardíaca. Quizás hasta ahora, la falta de resultados positivos en *endpoints* duros en los pacientes con ICPEP sea más que por la falta de eficacia real, por la ausencia de herramientas adecuadas para medirlos.

---

## Referencia

[Association Between Use of Renin-Angiotensin System Antagonists and Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction](#)

- Lars H. Lund, Lina Benson, Ulf Dahlström, Magnus Edner.
- JAMA. 2012; 308(20):2108-2117.

## Web Cardiología hoy

[¿Hay tratamiento específico para la insuficiencia cardíaca con función conservada?](#)

# ¿La insuficiencia cardiaca provoca cáncer?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

3 de septiembre de 2013

Este estudio trata de evaluar el riesgo de cáncer en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) en comparación con los controles en la comunidad y determinar el impacto del cáncer tras el diagnóstico de IC durante el seguimiento.

La IC se asocia con un incremento de morbilidad y mortalidad. Las causas no cardíacas de episodios adversos en la IC son cada vez más reconocidas, pero no están totalmente caracterizadas. Por ello se realiza un estudio de casos y controles, donde se comparó la historia de cáncer en los sujetos de la comunidad recién diagnosticados de IC (1979 a 2002) y se realizó comparación con controles comunitarios sin IC (961 pares) apareados por edad, sexo y fecha de diagnóstico. Las personas que no tenían cáncer en la fecha índice (596 parejas) fueron seguidos (estudio de cohorte), y se evaluó la supervivencia de los pacientes con IC que desarrollaron cáncer.

Antes de la fecha índice, el 22% de los casos de IC y el 23% de los controles tenían antecedentes de cáncer (*odds ratio* [OR]: 0,94; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,75 a 1,17). Durante 9.203 años-persona de seguimiento ( $7,7 \pm 6,4$  años), se identificaron 244 nuevos casos de cáncer, los pacientes con IC tenían un 68% más de riesgo de desarrollar cáncer (*hazard ratio* [HR]: 1,68, IC del 95%: 1,13 a 2,50) ajustado por el índice de masa corporal, el tabaquismo, y las comorbilidades. Los HRs fueron similares para hombres y mujeres, con una tendencia hacia una asociación más fuerte entre los sujetos  $\leq 75$  años de edad ( $p = 0,22$ ) y durante el periodo más reciente ( $p = 0,075$ ). Entre los casos de IC, el cáncer incidente aumentó el riesgo de muerte (HR: 1,56, IC del 95%: 1,22 a 1,99), ajustado por edad, sexo, año índice, y las comorbilidades.

Los autores concluyen que los pacientes con IC tienen un mayor riesgo de cáncer, lo cual parece haber aumentado con el tiempo. El cáncer aumenta la mortalidad en la insuficiencia cardiaca, lo que subraya la importancia de la morbilidad no cardíaca y de la vigilancia del cáncer en el manejo de los pacientes con IC.

## Comentario

La asociación de IC en pacientes con cáncer que están recibiendo quimioterapia es ampliamente conocida, sin embargo hay poco publicado acerca de la posibilidad de que los pacientes con IC desarrollen más cáncer.

En este estudio publicado en *JACC* por Hasin et al. se explora esta asociación con resultados interesantes. Los investigadores comparan pacientes con IC incidente apareados con población general, encontrando que existe una incidencia similar en cuanto a la aparición del primer cáncer, sin embargo, en el seguimiento existe más riesgo en la población con IC de cáncer y de mortalidad por ese cáncer que los controles. Existen varias teorías que puedan explicar esto: por un lado, sabemos que el cáncer y la IC comparten factores de riesgo (EPOC tienen más riesgo de cáncer y de IC), otra explicación es el estrés de las enfermedades crónicas como la IC, o los mecanismos asociados a la epidemiología de la IC (inflamación, hipoxia tisular, activación hormonal [eritropoyetina]) que podrían provocar cáncer per se, la irradiación por la imagen médica a los que son sometidos los pacientes con IC, aunque desarrollarían el cáncer más tardíamente que lo que ha demostrado este estudio. También los tratamientos administrados pueden contribuir en teoría a la malignización (ACC, digoxina), ARA-II y IECAS, ya que contribuyen a la angiogénesis y podrían incrementar el riesgo de cáncer.

Las limitaciones de este estudio son que no hay datos de uso de consultas médicas por lo que es probable que los pacientes con IC que tienen más comorbilidades acudan más al médico con lo que están sometidos a un mayor *screening*, por tanto esto produce sesgos de detección del cáncer, que no han sido eliminados en el estudio. No hay suficiente muestra para analizar los diferentes tipos de cáncer, y tampoco se dispone de la FE de todos los pacientes por lo que el análisis derivado debe de ser interpretado con precaución. Tampoco se dispone del tratamiento en los controles ni el tratamiento exhaustivo que han recibido los pacientes con IC, el resto de las limitaciones son las inherentes a los estudios observacionales.

En conclusión, esta novedosa asociación de cáncer incidente en pacientes con IC debe ser interpretada con precaución. Se necesitan más estudios para corroborar estos resultados y para responder a varias preguntas importantes planteadas. Las tendencias temporales de la incidencia de cáncer en pacientes con IC deben ser investigadas, al igual que el efecto de la vigilancia del cáncer en el diagnóstico de mismo, así como el impacto de su tratamiento en la mortalidad en los pacientes con IC. Por último, si se confirma que la IC está en efecto relacionada a un mayor

riesgo de cáncer, el papel de varios factores, incluyendo los medicamentos, los hábitos dietéticos, la exposición a la radiación, el acortamiento los telómeros y la inflamación, tendrán que ser investigados más ampliamente.

---

## Referencia

[Patients With Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer](#)

- Tal Hasin, Yariv Gerber, Sheila M. McNallan, Susan A. Weston, Sudhir S. Kushwaha, Timothy J. Nelson, James R. Cerhan, Veronique L. Roger.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 62(10):881-886.

## Web Cardiología hoy

[¿La insuficiencia cardiaca provoca cáncer?](#)

# Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis mecánicas

Dr. Juan Quiles Granada

5 de septiembre de 2013

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina oral que ha demostrado ser una alternativa eficaz a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular. En el estudio RE-ALIGN se evaluó el uso de dabigatrán frente a warfarina en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.

En este estudio de fase 2, se estudiaron dos poblaciones de pacientes: los que habían sido sometidos a sustitución aórtica o mitral en los últimos siete días, y los que habían sido objeto de dicha sustitución por lo menos tres meses antes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir dabigatrán o warfarina. Sobre la base de estudios previos, se determinó que era deseable para prevenir la trombosis de la válvula mantener un nivel en plasma de 50 ng de dabigatrán por mililitro o más alto. La dosis inicial de dabigatrán se basa en la función renal, con una dosis inicial de 150 mg dos veces al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml por minuto, 220 mg dos veces al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 70 a 109 ml por minuto, y 300 mg dos veces al día en pacientes con un aclaramiento de 110 ml por minuto o más. Se midieron los niveles plasmáticos de dabigatrán a intervalos preestablecidos y se ajustó la dosis para asegurar un nivel de 50 ng por mililitro o más.

Los pacientes que tenían un nivel plasmático de dabigatrán que era menos de 50 ng por mililitro en la dosis más alta de dabigatrán fueron cambiados a un antagonista de la vitamina K. Además, la función renal fue monitorizada, y si el aclaramiento de creatinina cayó por debajo de 30 ml por minuto o si hubo una disminución de 50% o más del aclaramiento de creatinina sobre el nivel basal, dabigatrán se interrumpió y se administró un anticoagulante. Para los pacientes en el grupo de warfarina, el rango objetivo para el INR fue de 2 a 3 en los que se consideraron de bajo riesgo tromboembólico (pacientes con una válvula aórtica mecánica sin factores de riesgo adicionales) y de 2,5 a 3,5 en los que se consideraron de riesgo intermedio o alto (pacientes con una válvula aórtica mecánica con factores de riesgo adicionales o una

válvula mitral mecánica). El INR se monitorizó a intervalos especificados previamente, con la dosis de warfarina ajustada según fue necesario.

RE-ALIGN fue un estudio de 12 semanas. Al final de 12 semanas, los participantes del ensayo podrían optar por dejar el fármaco del estudio y cambiar a un antagonista de la vitamina K o continuar el estudio de extensión (RE-ALIGN-EX). Los participantes en el ensayo de extensión continuaron recibiendo el fármaco del estudio asignado para un intervalo previsto de hasta 84 meses. El objetivo primario de este ensayo de fase 2 fue el nivel plasmático de dabigatrán. Los objetivos adicionales de eficacia y seguridad incluyeron ACV, embolia sistémica, ataque isquémico transitorio, trombosis valvular, hemorragia, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio y muerte.

El ensayo se terminó prematuramente después de la inclusión de 252 pacientes debido a un exceso de eventos tromboembólicos y sangrado en los pacientes del grupo de dabigatrán. En el grupo de dabigatrán, accidente cerebrovascular se produjo en 9 pacientes (5%) e infarto de miocardio se produjo en 3 pacientes (2%), no hubo casos de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el grupo de warfarina. Un paciente del grupo de dabigatrán y 2 pacientes en el grupo de warfarina murieron (<1% frente a 2%). Se detectó trombosis valvular asintomática en cinco pacientes, todos los cuales estaban en el grupo de dabigatrán (3%). La combinación de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica, infarto de miocardio o muerte ocurrió en 15 pacientes (9%) en el grupo de dabigatrán y 4 pacientes (5%) en el grupo de warfarina (HR 1,94; IC 95%: 0,64 a 5,86,  $p = 0,24$ ). La mayoría de eventos tromboembólicos en los pacientes del grupo de dabigatrán se produjeron en la población con sustitución valvular en los últimos siete días. Las hemorragias graves se produjeron en 7 pacientes (4%) en el grupo de dabigatrán y 2 pacientes (2%) en el grupo de warfarina (todas sangrados pericárdicos), y un sangrado de cualquier tipo se produjo en 45 pacientes (27%) y 10 pacientes (12%), respectivamente (HR 2,45; IC 95%, 1,23-4,86,  $P = 0,01$ ).

Con estos datos, los autores concluyen que el uso de dabigatrán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas se asoció con mayores tasas de complicaciones tromboembólicas y sangrado, en comparación con la warfarina, lo que demuestra ningún beneficio y un exceso de riesgo.

## Comentario

Las válvulas mecánicas son más duraderas que las bioprótesis, pero por lo general requieren una terapia anticoagulante de por vida. El uso de antagonistas de la vitamina K proporciona una excelente protección contra las complicaciones tromboembólicas en pacientes con válvulas mecánicas, pero requiere restricción de comidas, alcohol y el control de la coagulación de por vida. Debido a las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K, muchos pacientes optan por una bioprótesis a pesar del mayor riesgo de fallo prematuro de la válvula. Los nuevos anticoagulantes orales no tienen estas limitaciones ni precisan una monitorización del nivel de anticoagulación, y en concreto, el dabigatrán que es el que se analiza en este estudio ha demostrado una superioridad frente a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (estudio RE-LY).

Sin embargo, los resultados del estudio RE-ALIGN muestran que dabigatrán no es tan eficaz como warfarina en pacientes portadores de prótesis mecánicas, produciéndose un exceso de eventos tromboembólicos como de hemorragia. Las causas de este resultado son diversas y se analizan en un editorial acompañante. El hecho de que el 80% de los pacientes recibieron dabigatrán poco después de la cirugía, cuando la trombogenicidad es mayor. La elección de 50 ng / ml como el objetivo mínimo de dabigatrán. Este nivel se correlaciona con la prevención del ictus en pacientes con FA en RE-LY, pero puede no haber sido apropiado en esta indicación. Por último, los niveles plasmáticos inferiores a los previstos de dabigatrán en las primeras cuatro semanas, que pueden apuntar a una absorción deficiente de la droga.

---

## Referencia

### [Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Mechanical Heart Valves](#)

- John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B. Granger, Arie P. Kappetein, Michael J. Mack, Jon Blatchford, Kevin Devenny, Jeffrey Friedman, Kelly Guiver, Ruth Harper, Yasser Khder, Maximilian T. Lobmeyer, Hugo Maas, Jens-Uwe Voigt, Maarten L. Simoons, and Frans Van de Werf, for the RE-ALIGN Investigators.
- N Engl J Med 2013; 369:1206-1214.

## Web Cardiología hoy

### [Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis mecánicas](#)



# ¿Tienen los deportistas de élite un menor riesgo cardiovascular?

Dr. Juan Quiles Granada

9 de septiembre de 2013

Estudio que analiza los eventos a largo plazo y las causas de muerte en los ciclistas de élite que han participado en el Tour de Francia.

Los beneficios de la actividad física regular son bien conocidos y se recomienda para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Mientras que el beneficio de la actividad física regular moderada se ha demostrado claramente, existe controversia sobre los posibles efectos adversos de la actividad física regular extenuante. En este contexto, el seguimiento de los eventos a largo plazo de los atletas de élite es de especial interés, aunque son escasos los datos sobre este tema.

Las características y la situación vital de todos los participantes franceses en el Tour de Francia se recogieron para el periodo de 1947-2012. Las causas de muerte se obtuvieron a partir de 1968. La mortalidad general y la mortalidad por enfermedades específicas se compararon con la población masculina francesa usando razones de mortalidad estandarizadas globales y específicas (SMR). Los ciclistas fueron seguidos durante una media de 37,4 años. Entre los 786 ciclistas franceses que participaron al menos una vez entre 1947 y 2012, 208 (26%) murieron antes del 1 de septiembre de 2012. Las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares representaron el 61% de las muertes. Se observó una mortalidad 41% menor en los ciclistas franceses (SMR: 0,59, IC 95%: 0,51 a 0,68,  $P < 0,0001$ ), que no cambia con el tiempo ( $P = 0,70$ ). Respecto a las principales causas de mortalidad, se observó una menor mortalidad por neoplasias (SMR: 0,56, IC 95%: 0,42 a 0,72,  $P < 0,0001$ ) y por muerte cardiovascular (SMR: 0,67, IC 95%: 0,50-0,88,  $P = 0,004$ ), pero no por mortalidad relacionada con causas externas (SMR: 1,06, IC 95%: 0,71 a 1,53,  $P = 0,80$ ).

Con estos datos los autores concluyen que en los participantes en el Tour de Francia, en comparación con la población masculina general, se observó una mortalidad sustancial y significativamente menor, sin embargo, estos resultados no permiten evaluar en detalle el equilibrio entre los efectos positivos de la actividad deportiva

de alto nivel y la selección de los atletas de élite sanos, frente a los posibles efectos nocivos de la actividad física excesiva o presunto dopaje.

## Comentario

Los ciclistas de élite que participan en el Tour de Francia tienen una mortalidad significativamente menor en comparación con la población general masculina en Francia, según los resultados del estudio publicado como parte del Congreso ESC 2013 y en el *European Heart Journal*. El estudio, basado en 786 ciclistas franceses que participaron en el Tour de Francia entre 1947 y 2012, encontró una tasa de mortalidad de 41% menor entre los ciclistas, en comparación con la población masculina general francesa. Los autores del estudio, sin embargo, sugieren que sus resultados deben ser tomados con cautela por varias razones. En primer lugar, solo los individuos más sanos y más fuertes son capaces de competir en el Tour, por lo que es bastante difícil de comparar con la población general francesa. En segundo lugar, la participación en el Tour de Francia es solo un breve periodo de tiempo en la vida del ciclista, lo que limita la capacidad de vincular de manera concluyente su participación en el Tour con la disminución de la mortalidad. Por último, los autores del estudio no fueron capaces de estimar directamente los efectos del dopaje. Debido a la gran cantidad de factores de confusión, es difícil sacar conclusiones concretas y significativas con respecto a los efectos del ejercicio intenso de resistencia sobre la mortalidad a partir de los datos que se presentan.

---

## Referencia

[Mortality of French Participants in the Tour de France \(1947–2012\)](#)

- Eloi Marijon, Muriel Tafflet, Juliana Antero-Jacquemin, Nour El Helou, Geoffroy Berthelot, David S. Celermajer, Wulfran Bougouin, Nicolas Combes, Olivier Hermine, Jean-Philippe Empana, Grégoire Rey, Jean-François Toussaint y Xavier Jouven.
- Eur Heart J (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eh347.

## Web Cardiología hoy

[¿Tienen los deportistas de élite un menor riesgo cardiovascular?](#)

# ¿Hacen falta más esfuerzos para disminuir el tiempo de angioplastia primaria más allá de los 90 min?

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

11 de septiembre de 2013

Estudio observacional multicéntrico y prospectivo que intenta evaluar si la disminución del tiempo puerta-balón en la ACTP primaria en el IAMCEST obtenida en los últimos años se relaciona con una disminución de la mortalidad.

Las directrices actuales para el tratamiento de la elevación del segmento ST infarto de miocardio recomiendan un tiempo puerta-balón de 90 minutos o menos para los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria. El tiempo puerta-balón se ha convertido en una medida de rendimiento y es el foco de las iniciativas de mejoras en la calidad asistencial regional y nacional. Sin embargo, no se sabe si las mejoras en los tiempos puerta-balón han ido acompañados de un descenso de la mortalidad.

En este estudio se analizaron las tendencias anuales en los tiempos puerta-balón y la mortalidad hospitalaria utilizando datos de 96.738 pacientes sometidos a ICP primaria con IAM con elevación del segmento ST entre julio de 2005 y junio de 2009 en 515 hospitales participantes en el Registro CathPCI. En un análisis de subgrupos utilizando un conjunto vinculado de datos de Medicare, se evaluó la mortalidad a 30 días.

La mediana de los tiempos puerta-balón disminuyeron significativamente, de 83 minutos en los 12 meses desde julio de 2005 hasta junio de 2006 y 67 minutos en los 12 meses entre julio de 2008 hasta junio de 2009 ( $P < 0,001$ ). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes en los que el tiempo puerta-balón fue de 90 minutos o menos aumentó de 59,7% en el primer año al 83,1% en el último año ( $P < 0,001$ ). Pese a las mejoras en los tiempos puerta-balón, no hubo ningún cambio significativo en general sin ajustar la mortalidad hospitalaria (4,8% en 2005-2006 y del 4,7% en 2008-2009,  $P = 0,43$  para la tendencia), o en riesgo ponderado de mortalidad en el hospital (5,0% en 2005-2006 y 4,7% en 2008-2009,  $P = 0,34$ ), ni tampoco hubo una diferencia significativa observada en la mortalidad a 30 días ajustada ( $P = 0,64$ ).

Los autores concluyen que aunque los tiempos puerta-balón nacionales han mejorado significativamente en los pacientes sometidos a ICP primaria con IAM con elevación del segmento ST, en el hospital la mortalidad se ha mantenido prácticamente sin cambios. Estos datos sugieren que se necesitan estrategias adicionales para reducir la mortalidad hospitalaria en esta población.

## Comentario

En este estudio observacional multicéntrico se demuestra que entre 2005 y 2009, hubo una disminución significativa en los tiempos de puerta-balón junto con un incremento de pacientes que cumplen la recomendación de las guías de un tiempo puerta-balón de 90 minutos o menos en el IAM con elevación del segmento ST. A pesar de estas mejoras, la mortalidad hospitalaria y a corto plazo se mantuvo inamovible. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad en la cohorte ajustada al riesgo ni en los subgrupos de alto riesgo.

A pesar de estos resultados consistentes obtenidos en este estudio de casi 100 mil pacientes son varias las limitaciones encontradas, en primer lugar, se trata de un estudio observacional en el que se asumen diferencias demográficas, clínicas y de procedimiento entre los pacientes a lo largo de la estudio. Además, es posible que hubiera cambios no determinados o medidos en las características de la población de tal manera que un aumento en riesgo durante el periodo de estudio podría haber evitado una disminución en la mortalidad general a pesar mejoras en los tiempos puerta-balón. Sin embargo, no hay otra forma, ya que el efecto de las diferencias en el tiempo puerta-balón no puede ser estudiado en ensayos aleatorios; por lo tanto, los registros observacionales son la mejor forma de evaluar el efecto de la práctica actual. En segundo lugar, este estudio puede haber sido insuficiente para detectar muy pequeñas diferencias en la mortalidad. En tercer lugar, aunque tiempos puerta-balón actuales pueden haber alcanzado un punto en el que nuevas reducciones son poco probables que mejoren la mortalidad hospitalaria, sigue siendo posible que los beneficios de los tiempos puerta-balón más cortos se vean a largo plazo en la reducción de la mortalidad, las mejoras de la función ventricular, o reducciones en el número de ingresos por insuficiencia cardíaca. En cuarto lugar, los datos presentados a 30 días deben interpretarse con cautela, en la cohorte en este conjunto de datos vinculado solo representa aproximadamente una cuarta parte del total la población estudiada.

Por último, este estudio incluyó los pacientes que fueron sometidos a ICP primaria, y por lo tanto, los resultados no pueden generalizarse a todos los pacientes con IAM con elevación del segmento ST.

---

## Referencia

[Door-to-Balloon Time and Mortality among Patients Undergoing Primary PCI](#)

- Daniel S. Menees, Eric D. Peterson, Yongfei Wang, Jephtha P. Curtis, John C. Messenger, John S. Rumsfeld, and Hitinder S. Gurm.
- N Engl J Med 2013; 369:901-909.

## Web Cardiología hoy

[¿Hacen falta más esfuerzos para disminuir el tiempo de angioplastia primaria más allá de los 90 min?](#)

# Intervencionismo coronario sobre lesiones no culpables en fase aguda del infarto. Estudio PRAMI

Dr. Rafael Vidal Pérez

13 de septiembre de 2013

Estudio aleatorizado en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) sobre la arteria responsable del infarto y aleatoriamente asignados a ICP preventiva o no de las arterias no culpables. El objetivo primario fue un compuesto de muerte por causas cardíacas, infarto de miocardio no mortal o angina refractaria.

El planteamiento de este estudio nace del conocimiento de que en el IAMEST el uso del ICP para tratar la arteria responsable del infarto (vaso culpable o responsable del infarto) mejora el pronóstico. En cambio el valor del ICP sobre las arterias coronarias no culpables con estenosis importantes (ICP preventiva) no es conocido.

Para evaluar esto los autores plantean la siguiente metodología: entre el 2008 al 2013, en cinco centros del Reino Unido se reclutaron 465 pacientes con IAMEST (incluyendo 3 pacientes con bloqueo de rama izquierda) a los que se realizaba el ICP sobre la arteria responsable del infarto y aleatoriamente se les asignaba a ICP preventiva (234 pacientes) o no ICP preventiva (231 pacientes). La ICP subsiguiente solo se recomendaría en caso de angina refractaria con evidencia objetiva de isquemia. El objetivo primario fue un compuesto de muerte por causas cardíacas, infarto de miocardio no mortal, o angina refractaria. Se planteó un análisis por intención de tratar.

Los resultados comunicados fueron los siguientes, en enero de 2013 se consideraron concluyentes por el comité que vigilaba la seguridad y los datos del estudio, el cual recomendó detener el ensayo de forma temprana. Durante una media de seguimiento de 23 meses, el objetivo primario ocurrió en 21 pacientes asignados a la ICP preventiva y en 53 pacientes asignados a ICP no preventiva (únicamente ICP sobre arteria culpable del infarto), lo que suponía una tasa de 9 episodios por cada 100 pacientes y 23 episodios por cada 100 pacientes (*hazard ratio* en el grupo de ICP preventiva 0,35; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,21-0,58;  $P < 0,001$ ). Los *hazard ratios* para los 3 componentes del objetivo primario fueron 0,34 (IC 95% 0,11-1,08) para muerte por

causas cardiacas, 0,32 (IC 95% 0,13-0,75) para el infarto de miocardio no mortal, y 0,35 (IC 95% 0,18-0,69) para angina refractaria.

Ante estos resultados los autores concluyeron que en pacientes con IAMEST y enfermedad coronaria multivaso sometidos a ICP de la arteria culpable, el realizar una ICP preventiva sobre las arterias no culpables con estenosis importantes disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, comparado con un ICP limitada a la arteria responsable del infarto.

## Comentario

Las guías de práctica clínica actuales para el manejo de IAMEST recomiendan actuar exclusivamente sobre la arteria responsable del infarto en pacientes con enfermedad multivascular, dada la falta de evidencia con respecto al valor del ICP preventivo. La incerteza ha llevado a grandes variaciones en la práctica, con algunos cardiólogos realizando inmediata ICP preventiva dada la falta de guía, otros demoran la ICP preventiva hasta la recuperación del episodio agudo, y otros limitan el procedimiento a los pacientes con síntomas recurrentes o evidencia de isquemia. Los resultados de este ensayo han tratado de resolver esta incerteza al respecto, intentando clarificar si la ICP preventiva es una mejor estrategia que restringiendo un intervención exclusivamente a aquellos que presentan angina refractaria o un infarto de miocardio subsiguiente.

Curiosamente los autores afirman que sus hallazgos no han evaluado la pregunta de si es mejor realizar ICP preventiva de forma inmediata o diferida; llama mucho la atención afirmar esto porque realmente lo que plantean es la acción inmediata. Es importante conocer los criterios de inclusión y exclusión, inclusión: Una vez tratada la arteria responsable de que existiera una estenosis de 50% o más en una o más arterias coronarias distintas de la culpable y que fuese factible el tratamiento con ICP. Los criterios de exclusión fueron: *shock* cardiogénico, haber recibido una cirugía de revascularización previa, tener una estenosis de 50% o más en una arteria no culpable que fuese el tronco común o el ostium de descendente anterior y circunfleja (ya que serían indicaciones de cirugía), o si la arteria no culpable fuese un oclusión total crónica (por el posible escaso éxito).

Los resultados no se vieron afectados por covariables tales como edad, sexo, diabetes, localización del infarto y el número de arterias coronarias con estenosis. Obviamente el tiempo de procedimiento, dosis de fluoroscopia y volumen de contraste fue mayor en el grupo de ICP preventiva. La tasa de complicaciones (ictus, sangrado que necesita

transfusión o cirugía, nefropatía por contraste que precisa diálisis) fue similar en los dos grupos. Llama la atención que la estancia hospitalaria mediana de los dos grupos fue de 2 días y que el 95% ya estaban de alta a la semana.

Dentro de los aspectos oscuros del estudio, llama la atención el tiempo necesario para incluir pacientes, lo que nos indica que es una población muy seleccionada, el número de pacientes es muy pequeño por otra parte, además no hubo cegamiento del procedimiento al que se sometía al paciente lo que puede sesgar todo el manejo posterior y la interpretación de todo el estudio.

En un editorial acompañante al artículo, Laura Mauri, menciona que el tratamiento médico es muy importante pero lo es más el enfoque intervencionista que ve ampliado su escenario con esta aproximación, así afirma que "durante un infarto agudo de miocardio, no existen vasos sanos, incluso en los casos en los cuales la trombosis está ausente; ya no podemos seguir asumiendo que las lesiones secundarias en infarto agudo son inocentes hasta que se hayan probado como culpables".

Mi interpretación final es que estamos ante un estudio que ha generado un gran revuelo y que llevará a un debate posterior, y que sobre todo tiene grandes problemas de diseño que condicionan su validez para variar la práctica clínica. Lo que está claro es que PRAMI es un estudio que podemos considerar como "generador de hipótesis", no dudo que tendremos más estudios en breve en la misma línea.

---

## Referencia

[Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction](#)

- Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; the PRAMI Investigators.
- N Engl J Med 2013; 369:1115-1123.

## Web Cardiología hoy

[Intervencionismo coronario sobre lesiones no culpables en fase aguda del infarto. Estudio PRAMI](#)



# Tratamiento previo con prasugrel en el SCASEST. Estudio ACCOAST

Dr. Juan Quiles Granada

16 de septiembre de 2013

Estudio aleatorizado que compara el tratamiento previo con prasugrel en el momento del diagnóstico de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST frente a la utilización del mismo únicamente tras la angiografía coronaria y cuando la angioplastia de las lesiones encontradas se considera indicada.

Los antagonistas P2Y12 son eficaces en pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). En el caso del clopidogrel, el pretratamiento antes de la realización de la angioplastia se asocia a una reducción de los eventos isquémicos, aunque con un incremento en la tasa de sangrado mayor. Prasugrel y ticagrelor son más potentes que clopidogrel, y tienen un inicio de acción más rápido. En comparación con clopidogrel en el tratamiento del SCASEST, han demostrado ser más efectivos, aunque con un incremento de las complicaciones hemorrágicas. El estudio ACCOAST evaluó el efecto de la administración de prasugrel en el momento del diagnóstico del SCASEST en comparación con la administración después de la angiografía coronaria si se indica la intervención coronaria percutánea. La ventana de pretratamiento se restringió a las primeras 48 horas tras el diagnóstico para reflejar la práctica clínica habitual.

El estudio incluyó a 4.033 pacientes con SCASEST, con elevación de troponina y que fueron programados para someterse a una angiografía coronaria dentro de las 2 a 48 horas después de la aleatorización. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir prasugrel (una dosis de carga de 30 mg) antes de la angiografía (grupo de tratamiento previo) o placebo (grupo control). Una vez realizado el cateterismo y cuando fue indicada la realización de una angioplastia, se administró una dosis adicional de 30 mg de prasugrel en el grupo de tratamiento previo en el momento del intervencionismo y de 60 mg de prasugrel en el grupo control. El objetivo primario de eficacia fue la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, ictus, revascularización urgente o terapia de rescate con inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa hasta el día siete. Dicho objetivo no difirió significativamente entre los dos grupos (HR con el pretratamiento 1,02; IC 95%: 0,84 a 1,25;  $p = 0,81$ ). La tasa de eventos de seguridad (cualquier episodio de sangrado mayor de la escala TIMI, relacionados o

no con la cirugía coronaria) hasta el día 7 se incrementó en el grupo de tratamiento previo (HR 1,90; IC 95% 1,19 a 3,2;  $p = 0,006$ ). Las tasas de hemorragia mayor TIMI y de hemorragia potencialmente mortal no relacionada con la cirugía coronaria se incrementaron en un factor de 3 y 6, respectivamente.

El pretratamiento no redujo la tasa del objetivo primario en los pacientes sometidos a angioplastia (el 69% de los pacientes), pero aumentó la tasa de hemorragia TIMI mayor a los siete días. Todos los resultados se confirmaron a los 30 días y en los subgrupos preespecificados.

Con estos datos, los autores concluyen que en los pacientes con SCASEST en los que se planificó la realización de un cateterismo, el tratamiento previo con prasugrel antes de la realización del mismo no redujo la tasa de eventos isquémicos hasta 30 días, aumentando a la vez la tasa de complicaciones hemorrágicas frente a la administración del mismo únicamente en el momento de la angioplastia.

## Comentario

El tratamiento previo con aspirina y un antagonista de P2Y12 ha sido una recomendación de clase I en las guías y la práctica común para el tratamiento de pacientes con SCA. Sin embargo, el pretratamiento con prasugrel en el estudio ACCOAST, no redujo la tasa de eventos isquémicos en la población en general ni tampoco en el grupo que se trató mediante angioplastia, la cohorte que se sometió a cirugía de revascularización coronaria o la cohorte que recibió solo tratamiento médico, y sin embargo sí que el tratamiento previo incrementó los eventos de sangrado en estos grupos de pacientes. El pretratamiento con clopidogrel en el estudio CURE se demostró beneficioso, sin embargo en estudios aleatorizados posteriores no se confirmó el beneficio del tratamiento previo con clopidogrel con respecto a eventos isquémicos en pacientes en situación estable que fueron sometidos a angioplastia electiva. A pesar de eso, el tratamiento previo con clopidogrel en pacientes con SCA se ha convertido en algo común y con frecuencia se ha extendido a los nuevos antagonistas de P2Y12 orales.

Los resultados del estudio ACCOAST, apoyan la administración de prasugrel únicamente cuando se conoce la anatomía coronaria y cuando se ha seleccionado la angioplastia como la estrategia de tratamiento. Otro aspecto a favor de no iniciar tratamiento con estos fármacos antes del cateterismo es el bajo riesgo de una complicación isquémica dado el corto intervalo entre el ingreso y el cateterismo.

---

## Referencia

Cardiovascular Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes

- Gilles Montalescot, Leonardo Bolognese, Dariusz Dudek, Patrick Goldstein, Christian Hamm, Jean-Francois Tanguay, Jurrien M. ten Berg, Debra L. Miller, Timothy M. Costigan, Jochen Goedicke, Johanne Silvain, Paolo Angioli, Jacek Legutko, Margit Niethammer, Zuzana Motovska, Joseph A. Jakubowski, Guillaume Cayla, Luigi Oltrona Visconti, Eric Vicaut and Petr Widimsky, for the ACCOAST Investigators.
- N Engl J Med 2013; 369:999-1010.

## Web Cardiología hoy

Tratamiento previo con prasugrel en el SCASEST. Estudio ACCOAST

# Distribución de la grasa corporal e incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad global

Dr. Vicente Montagud Balaguer

18 de septiembre de 2013

Subestudio del *Framingham Heart Study* que evalúa de forma prospectiva la relación entre los depósitos de grasa visceral cuantificados mediante tomografía y la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad global.

La mortalidad asociada al sobrepeso varía entre individuos con similares índices de masa corporal. Esta diferencia podría atribuirse a la presencia de mayor o menor grasa visceral. Aunque el tejido adiposo visceral ha sido asociado a mayor riesgo cardiovascular y de cáncer en diversos estudios transversales<sup>(1,2)</sup>, son pocos los trabajos prospectivos que confirman estos hallazgos. El objetivo del trabajo fue examinar la relación entre la cantidad y distribución de tejido adiposo visceral, evaluados mediante tomografía y la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad global.

Se sometió a los participantes del *Framingham Heart Study* (n=3.086; 49% mujeres; edad media 50,2 años) a una evaluación de los depósitos grasos (tejido adiposo visceral, tejido adiposo pericárdico y tejido adiposo periaórtico, así como tejido adiposo subcutáneo) mediante tomografía axial computarizada, tras lo cual se realizó un seguimiento medio de 5,0 años para establecer la relación entre la cuantía de dichos depósitos y la incidencia de eventos cardiovasculares, cáncer y mortalidad global. Completado el seguimiento, se registraron 90 eventos cardiovasculares, 141 cánceres y 71 muertes. El análisis multivariado incluyó los principales factores de riesgo (edad, sexo, presión arterial sistólica, diabetes, tabaquismo, colesterol LDL), así como el índice de masa corporal. Tras dicho análisis, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la incidencia de eventos cardiovasculares y la grasa visceral (*Hazard ratio* [HR]: 1,47; intervalo de confianza (IC) 95%: 1,09 a 1,98; p = 0,012), pero no se observó en relación con la grasa subcutánea. Respecto a la incidencia de cáncer, también se observó una relación estadísticamente significativa con la grasa visceral (HR: 1,43; IC 95%: 1,12 a 1,84; p = 0,005), sin alcanzar tampoco la significación

estadística con la grasa subcutánea. El análisis multivariado no mostró una relación estadísticamente significativa entre los depósitos adiposos y la mortalidad global.

Los autores concluyen que el tejido adiposo visceral se asocia con un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares y cáncer. Estos hallazgos apoyan las recientes tesis acerca del papel patogénico de los depósitos ectópicos viscerales de tejido adiposo.

## Comentario

En este estudio observacional de cohortes prospectivo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la incidencia de enfermedad cardiovascular y cáncer y la grasa visceral, relación que, además, se mostró independiente del índice de masa corporal y del perímetro abdominal. El interés del estudio radica sobretodo en que se trata de un trabajo prospectivo que incluyó más de 3.000 pacientes, ya que la relación entre grasa visceral y riesgo cardiovascular y de cáncer ya había sido documentada previamente, pero sobre todo en estudios transversales.

En este trabajo, la grasa visceral se comportó como predictor de riesgo vascular pero en cambio el perímetro abdominal no lo hizo. Este dato es importante y podría reflejar el hecho de que el perímetro abdominal cuantifica tanto la grasa visceral como subcutánea, que no ha mostrado asociarse a un incremento del riesgo. Numerosos estudios experimentales apoyan la relación entre la grasa visceral y la fisiopatología de múltiples enfermedades. Las adipoquinas secretadas en el tejido adiposo, se han mostrado como componentes fundamentales implicados en la activación de citoquinas proinflamatorias, factores angiogénicos y componentes de la matriz extracelular<sup>(3)</sup>. Además, la secreción de adipoquinas parece diferir entre los distintos tejidos adiposos, siendo en la grasa visceral donde en mayor medida se expresan los genes proinflamatorios y proangiogénicos en comparación con la grasa subcutánea<sup>(4)</sup>.

Los hallazgos de este trabajo cobran mayor interés a nivel práctico en el contexto epidemiológico actual, en el que se observa un incremento progresivo en la prevalencia de obesidad. La discriminación e identificación de los individuos de mayor riesgo será cada vez más importante, ya que permitirá establecer medidas preventivas y terapéuticas de forma precoz.

El trabajo tiene algunas limitaciones, entre las que se encuentra el hecho de que no se registraran datos evolutivos importantes como los cambios en el peso durante el

seguimiento. Además, estos hallazgos no implican que la cuantificación de la grasa visceral mediante tomografía deba usarse en la práctica clínica habitual.

---

## Referencia

[Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality](#)

- Kathryn A. Britton, Joseph M. Massaro, Joanne M. Murabito, Bernard E. Kreger, Udo Hoffmann, Caroline S. Fox.
- J Am Coll Cardiol. 2013;62(10):921-925.

## Web Cardiología hoy

[Distribución de la grasa corporal e incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad global](#)

# Saxagliptina y efecto pronóstico cardiovascular.

## Ensayo SAVOR-TIMI 53

Dr. Rafael Vidal Pérez

20 de septiembre de 2013

Ensayo clínico en pacientes con diabetes tipo 2 que compara los efectos del fármaco saxagliptina respecto a placebo en cuanto a un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico.

Este estudio nace debido a que la seguridad y eficacia cardiovascular de muchos de los actuales agentes antihiperoglucémicos, que incluyen a la saxagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), están poco clarificados.

La metodología establecida para evaluar esto consistió en asignar 16.492 pacientes con diabetes tipo 2 que hubiesen tenido una historia o estuviesen en riesgo de eventos cardiovasculares, a recibir saxagliptina o placebo. Durante un seguimiento de una mediana de 2,1 años, se permitía a los médicos ajustar las otras medicaciones, que incluían agentes antihiperoglucémicos. El objetivo primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico.

Los resultados comunicados fueron los siguientes: el objetivo primario ocurrió en 613 pacientes en el grupo de saxagliptina y en 609 pacientes en el grupo placebo (7,3% y 7,2%, respectivamente, de acuerdo a una estimación por Kaplan-Meier a dos años; *hazard ratio* con saxagliptina 1,00; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,89-1,12;  $P = 0,99$  para superioridad;  $P < 0,001$  para no inferioridad); los resultados fueron similares para el análisis 'bajo tratamiento' (*hazard ratio* 1,03; IC 95% CI 0,91-1,17). El objetivo secundario mayor formado por un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria, o insuficiencia cardiaca ocurrió en 1.059 pacientes del grupo de saxagliptina y en 1.034 pacientes del grupo placebo (12,8% y 12,4%, respectivamente, de acuerdo a una estimación por Kaplan-Meier a dos años; *hazard ratio* 1,02; IC 95% 0,94-1,11;  $P = 0,66$ ). Fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca más pacientes del grupo saxagliptina que del grupo placebo (3,5% vs. 2,8%; *hazard ratio* 1,27; IC 95% 1,07-1,51;  $P = 0,007$ ). Las tasas de casos adjudicados para pancreatitis aguda y crónica fueron similares en los dos grupos (pancreatitis aguda 0,3% en el grupo saxagliptina

y 0,2% en el grupo placebo; pancreatitis crónica <0,1% y 0,1% en los dos grupos, respectivamente).

Ante estos resultados los autores concluyeron que la inhibición de la DDP-4 con saxagliptina ni incrementa ni disminuye la tasa de episodios isquémicos, aunque la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia se incrementaba. A pesar de que la saxagliptina mejora el control glucémico, son necesarias otras aproximaciones para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes.

## Comentario

Es sabido que la diabetes mellitus tipo 2 dobla el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, suponiendo esto que la mayoría de los diabéticos mueren por enfermedades cardiovasculares. Aunque la mejora del control glucémico ha mostrado repetidamente una reducción en las complicaciones microvasculares de la diabetes, la incerteza permanece en relación a si cualquier estrategia de disminución de la glucosa o un agente terapéutico específico es seguro desde el punto de vista cardiovascular o puede disminuir realmente el riesgo cardiovascular. Con la excepción de ensayos con metformina e insulina, la mayoría de los ensayos hasta la fecha que evalúan los efectos sobre el pronóstico cardiovascular de estrategias o fármacos para disminuir la glucosa o bien han sido diseñados con insuficiente potencia, o no han mostrado beneficios cardiovasculares significativos o han aumentado el riesgo de muerte o insuficiencia cardíaca. Por lo que existe una fuerte necesidad clínica para identificar agentes antihiper glucemiantes que al menos sean seguros y que potencialmente puedan reducir las complicaciones cardiovasculares.

Los autores aportan explicaciones al porqué tras dos años de mediana de seguimiento la saxagliptina no reduce la tasa de eventos isquémicos a pesar de mejorar los índices glucémicos. Primero, que la exposición al fármaco de estudio no es lo suficientemente larga para revertir los efecto proateroscleróticos en pacientes con una duración de la diabetes mayor de 10 años; segundo que la diferencias en niveles de hemoglobina glicada entre los grupos fueron relativamente pequeños porque se añadía de forma libre más tratamiento para la glucemia, ocurriendo esto más frecuentemente en el grupo control. Además los pacientes son tratados con más fármacos para el riesgo cardiovascular que pueden mitigar las potenciales diferencias entre los 2 grupos.



Los autores refieren que la observación de una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca en el grupo saxagliptina fue inesperada y que se debe considerar en el contexto de múltiples test estadísticos que puede conducir a un resultado falsamente positivo, creo en mi opinión que si hubiera ocurrido lo contrario no alegrarían, en cambio si estoy de acuerdo en cómo se enfoca el hallazgo, planteando la necesidad de confirmarlo con otros estudios.

En un editorial acompañante al artículo, William R. Hiatt, Sanjay Kaul, y Robert J. Smith, afirman que "los nuevos tratamientos que se centran en el control glucémico podrían tener un beneficio cardiovascular, pero todavía no ha sido demostrado; la aproximación óptima para la reducción del riesgo cardiovascular en diabetes debe enfocarse en el manejo de agresivo de los factores de riesgo cardiovascular más que en el control glucémico intensivo".

Mi conclusión final a esta publicación sería que necesitamos más estudios sobre inhibidores de DPP-4 para conocer cuál puede ser su valor adicional en el riesgo cardiovascular y si existe o no un riesgo de insuficiencia cardiaca con estos fármacos. Seguro que aclaraciones al respecto de la aparición de insuficiencia cardiaca irán apareciendo en forma de publicaciones.

---

## Referencia

### Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

- Benjamin M. Scirica, Deepak L. Bhatt, Eugene Braunwald, P. Gabriel Steg, Jaime Davidson, Boaz Hirshberg, Peter Ohman, Robert Frederick, Stephen D. Wiviott., Elaine B. Hoffman, Matthew A. Cavender, Jacob A. Udell, Nihar R. Desai, Ofri Mozenson, Darren K. McGuire, Kausik K. Ray, Lawrence A. Leiter, Itamar Raz, for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.
- N Engl J Med 2013; 369:1317-1326.

### Clinical Trial Registration

- Unique identifier: NCT01107886.
- Investigadores del estudio SAVOR TIMI 53.

## Web Cardiología hoy

### Saxagliptina y efecto pronóstico cardiovascular. Ensayo SAVOR-TIMI 53

# Efectos de la serelaxina en subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

## Estudio RELAX-AHF

Dr. Guillermo Isasti Aizpurua

23 de septiembre de 2013

El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos de la serelaxina frente a placebo en la disnea, una serie de objetivos a los 60 días y mortalidad a los 180 días, en los principales subgrupos de pacientes incluidos en el ensayo RELAX-AHF.

Los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) difieren en muchas características clínicas que pueden influir en su pronóstico y respuesta al tratamiento. Hemos evaluado posibles diferencias en los efectos de la serelaxina en el alivio de la disnea, resultados del tratamiento a los 60 días y mortalidad a los 180 días en subgrupos de pacientes en el ensayo RELAX-AHF.

Los subgrupos se basaron en algunas variables como edad, sexo, raza, región geográfica, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), tiempo desde la presentación hasta la aleatorización, presión arterial sistólica basal, antecedentes de diabetes, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, dispositivos cardiacos, nitratos i.v. en la aleatorización. También se analizaron otras covariables que pueden modificar la eficacia del tratamiento de la ICA. El análisis por subgrupos no mostró ninguna diferencia en los efectos de la serelaxina frente a placebo en el alivio de la disnea ni en la incidencia de muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal a los 60 días. Se encontraron interacciones significativas entre algunos subgrupos y los efectos de la serelaxina en la mortalidad global y cardiovascular a los 180 días pero deberían interpretarse con cautela dado el número de comparaciones y la baja incidencia de muertes en los subgrupos de bajo riesgo.

Los efectos de la serelaxina frente a placebo parecieron ser iguales en los distintos subgrupos de pacientes en el RELAX-AHF.

## Comentario

Para ponernos en antecedentes, debemos recordar que la serelaxina es una forma recombinante de la relaxina-2 humana, una hormona natural que media en las adaptaciones renales y cardiovasculares fisiológicas durante el embarazo. En el ensayo RELAX-AHF, la administración de serelaxina iv durante 48 h a pacientes con ICA, se asoció con una mejoría en la disnea medida por la escala análoga visual (VAS) al día 5, pero no hubo efecto significativo en otro objetivo primario de disnea valorado por la escala de Likert, y sin cambios en los dos objetivos secundarios relacionados con los resultados a los 60 días. La mortalidad por cualquier causa y cardiovascular a los 180 días se redujeron significativamente por la administración de serelaxina, lo cual fue consecuente con la tendencia observada en el ensayo en fase II Pre-RELAX-AHF.

Los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca son un grupo de pacientes heterogéneo. Desde pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo severa con bajo gasto hasta pacientes con disfunción diastólica y síntomas predominantemente congestivos. El RELAX-AHF fue uno de los primeros ensayos en tener en cuenta esas diferencias y realizar este estudio por subgrupos.

El presente análisis muestra como los efectos de la serelaxina en los objetivos del estudio fueron generalmente consistentes en los subgrupos. Específicamente, no hubo interacciones entre los efectos de la serelaxina y variables tales como la presión arterial sistólica, tiempo desde la presentación hasta randomización, y valores de NT-proBNP basales. Aunque, la población de estudio es representativa de la mayor parte de los pacientes ingresados por ICA, los criterios de inclusión/exclusión del RELAX-AHF podrían haber seleccionado una población relativamente homogénea y sin diferencias de subgrupo evidentes.

Existen cuatro subgrupos de especial interés en el análisis por sus características como el tiempo de administración del fármaco, los niveles de NT-proBNP, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) y los pacientes en tratamiento concomitante con nitratos iv que pasamos a evaluar. En el diseño del estudio, los pacientes fueron incluidos a las 7,9+4,7 y 7,8+4,6 h, en los grupos de placebo y serelaxina respectivamente, desde la presentación hasta la aleatorización. Es posible que este tiempo relativamente corto pueda haber reducido la variabilidad interindividual. Con el objetivo de evitar la inclusión de pacientes sin congestión, se seleccionaron pacientes con NT-proBNP o BNP elevados. Este criterio ha permitido la inclusión de pacientes con un riesgo relativamente alto de eventos.

Sin embargo, la ausencia de diferencias podría estar relacionada con la preselección de pacientes. La FEVI estaba disponible en la mayoría de los pacientes y el 45% de los pacientes tenía una FEVI por encima del 40%. No se encontraron diferencias en la respuesta a la administración de serelaxina en pacientes con FEVI menor o mayor al 40% con respecto a ningún objetivo. Estos resultados podrían estar relacionados con la presencia de mecanismos patogénicos comunes en la ICA que son independientes a la FEVI, y en los cuales la serelaxina podría ejercer efectos beneficiosos. Estos resultados también son consistentes con el mecanismo de acción de la serelaxina, que es más activa en la vasculatura periférica y elasticidad arterial que en el miocardio. El último subgrupo de potencial interés son aquellos pacientes con nitratos iv en el momento de la aleatorización. Aunque, teóricamente, su administración concomitante podría hacernos esperar una interacción en el efecto de la serelaxina, no se encontraron diferencias entre ambos subgrupos. La respuesta a este hallazgo podría ser la baja proporción de pacientes con nitratos iv en la aleatorización.

Algunas interacciones fueron estadísticamente significativas con respecto a los datos de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa a los 180 días. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela dado que estos análisis de subgrupos no fueron diseñados previamente, el número de subgrupos examinados fue elevado y el número de eventos bajo. Estas interacciones podrían ser explicadas por la baja incidencia de muertes en los subgrupos de bajo riesgo, tales como aquellos pacientes con edad menor a 75 años o TFGe mayor a 50 mL/min/m<sup>2</sup>. Algunos datos parecen, sin embargo, sugerir que la serelaxina fue más efectiva en pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca, como se mostró en los subgrupos sin hospitalización por insuficiencia cardíaca en el año previo y sin tratamiento concomitante con antagonistas neurohormonales.

Una explicación potencial es que los pacientes no tratados con antagonistas neurohormonales son probablemente más sensibles a los efectos adversos de la terapia diurética y la administración de serelaxina se asoció con dosis diuréticas menores en el ensayo RELAX-AHF. Lo mismo puede también aplicarse al subgrupo con TFGe reducida dado que la disfunción renal se asocia también con la necesidad de dosis mayores de diuréticos de asa.

En conclusión, el análisis de subgrupos del estudio RELAX-AHF ha mostrado efectos similares de la serelaxina, cuando se ha comparado con placebo, en varios subgrupos, sugiriendo una consistencia del efecto de la serelaxina en los pacientes con ICA con las características usadas en el estudio.

---

## Referencia

[Effects of Serelaxin in Subgroups of Patients With Acute Heart Failure: Results from RELAX-AHF](#)

- Metra M, Ponikowski P, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Hua TA, Severin T, Unemori E, Voors AA, and Teerlink JR.
- doi:10.1093/eurheartj/eh371.

## Web Cardiología hoy

[Efectos de la serelaxina en subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Estudio RELAX-AHF](#)

# Contaminación ambiental y emisiones de vehículos relacionados con episodios de fibrilación auricular

Dra. María José Bosch Campos

25 de septiembre de 2013

Estudio prospectivo que evalúa la asociación entre el grado de contaminación ambiental y el inicio de fibrilación auricular (FA).

La contaminación ambiental en general y más específicamente el material particulado suspendido en el aire se han asociado a eventos cardiovasculares. Aunque las arritmias ventriculares se han relacionado tradicionalmente al aumento de riesgo cardiovascular, la FA también podría contribuir a este aumento de riesgo.

En esta investigación se reclutaron pacientes portadores de desfibrilador automático implantable (DAI) y se hizo un seguimiento prospectivo. Se estudió la asociación entre el inicio de la FA y la calidad del aire incluyendo la cantidad de materia particulada con un diámetro aerodinámico menor de  $2,5 \mu\text{m}$  (PM 2,5), negro de carbón, sulfato, número total de partículas, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, y O<sub>3</sub> en las 24 horas previas a la arritmia utilizando un análisis de casos cruzados. En los análisis positivos se examinaron las asociaciones entre la contaminación ambiental y la FA entre las 2 y 48 horas previas.

De los 176 pacientes seguidos durante una media de 1,9 años, 49 pacientes tuvieron 328 episodios de FA de más de 30 segundos de duración. Se hallaron asociaciones positivas pero no significativas entre la PM 2,5 las 24 horas previas, pero la asociación más fuerte se encontró en las ventanas de exposición más cercanas al episodio de FA. La probabilidad de FA aumentó un 26% (IC 95% 8-47%) por cada aumento en  $6,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM 2,5 las dos horas previas al evento ( $p = 0,004$ ). La probabilidad de FA fue máxima en el cuartil superior de la media de PM 2,5.

La materia particulada se asoció a una probabilidad mayor de iniciar un episodio de FA durante las primeras horas tras la exposición en pacientes con enfermedad cardiaca conocida portadores de DAI. La contaminación ambiental es un desencadenante agudo de FA, que contribuye probablemente al aumento de eventos cardiacos asociados a la contaminación que se objetiva en los estudios epidemiológicos.

## Comentario

Los autores concluyen que en este estudio el material particulado fino (menor de 2,5  $\mu\text{m}$ ) es un desencadenante agudo de FA. Uno de los aspectos más interesante de esta investigación es que se pudieron recopilar todas las arritmias auriculares (incluyendo los episodios asintomáticos) en una población de pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Además este estudio permitió estudiar el momento exacto en el que se inició la FA y relacionarlo con las medidas de contaminación ambiental las horas previas al mismo. En otros estudios epidemiológicos la ventana de tiempo que se maneja de medidas de contaminación y la aparición de eventos cardiovasculares es de días o incluso años por lo que este estudio aporta una precisión que no se había conseguido en ningún otro estudio anteriormente.

Los autores destacan que encontraron que la exposición aguda, en las dos horas previas, a un cantidad elevada de partículas finas suspendidas en el aire era la que se relacionaba significativamente con la aparición de FA y que esto podría deberse a la fisiopatología específica de esta arritmia comparándola con otros eventos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca. Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que relacionan la contaminación ambiental y la aparición de cambios en el tono autonómico, inflamación y estrés oxidativo y cambios en la presión auricular por lo que es biológicamente plausible que las partículas contaminantes del aire puedan desencadenar FA. Las partículas que se relacionaban con mayor probabilidad a la aparición de FA fueron, como se ha dicho previamente, las menores de 2,5  $\mu\text{m}$  y también las partículas de negro de carbón que sobre todo provienen de las emisiones de vehículos a motor. En relación a esto, otro de los hechos que destacan los autores es que la mayoría de episodios de FA ocurrieron en niveles de contaminación por debajo de lo que se consideran unos niveles adecuados según las normativas vigentes en Boston (lugar de realización del estudio) y que posiblemente en otras ciudades con un nivel de contaminación mucho mayor se podría encontrar una tasa de episodios de FA más elevada. Estos hallazgos deberían tenerse en cuenta en futuros estudios que permitan ayudar en la regulación de la contaminación ambiental a la que estamos expuestos habitualmente sobre todo en las grandes ciudades.

En cuanto a las limitaciones de este estudio los autores reconocen que podría existir una exposición no homogénea a este tipo de partículas y que los pacientes residentes en áreas más alejadas tuviesen una exposición diferente a la calculada en el centro de investigación aunque también se encontró una relación dosis dependiente con mayor número de episodios en los días con mayor número de partículas (cuartil superior) y además cuando se analizaron solo los pacientes que vivían cerca del centro

de investigación donde se realizaron las mediciones los resultados fueron similares. También sería una limitación que el estudio está realizado en pacientes con cardiopatía estructural previa (portadores de DAI) y tendría que demostrarse esta misma asociación en pacientes sanos que no tuvieran un riesgo elevado a priori de padecer una arritmia cardíaca durante su evolución.

Podríamos concluir que en una población de alto riesgo, portadora de DAI la exposición aguda, en las dos horas previas a contaminación ambiental (sobre todo material particulado fino  $<2,5 \mu\text{m}$ ) está relacionado con la aparición de fibrilación auricular incluso en niveles de contaminación considerados como aceptables. Esta mayor tasa de FA podría relacionar la aparición de eventos cardiovasculares incluyendo los accidentes cerebrovasculares y la contaminación ambiental que se ha objetivado en estudios epidemiológicos realizados anteriormente.

---

## Referencia

### [Acute Exposure to Air Pollution Triggers Atrial Fibrillation](#)

- Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J, Mittleman MA, Wessler B, Gold DR, Dockery DW, Laden F.
- J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):816-825.

## Web Cardiología hoy

### [Contaminación ambiental y emisiones de vehículos relacionados con episodios de fibrilación auricular](#)



# Grasa abdominal y riesgo cardiometabólico: ¿qué puede aportarnos el TC?

Dr. Iván Javier Núñez Gil

27 de septiembre de 2013

Estudio con más de 3.000 pacientes en quienes se investiga la relación entre la cantidad y calidad de la grasa visceral y subcutánea y los principales factores de riesgo cardiometabólico, mediante tomografía computada multidetector (TC).

Este artículo publicado en *JACC Imaging*, nos trae un interesante concepto. Sabemos que no solo la presencia de depósitos grasos es importante en la evaluación del riesgo cardiovascular, sino sobre todo su localización. Así, la grasa visceral se ha asociado a un mayor riesgo y se han evaluado incluso las características de esta grasa, como el tamaño de los adipocitos, la acumulación de macrófagos, angiogénesis, etc; a partir de biopsias y estudios en animales. Sin embargo, el TC nos permite realizar una valoración no invasiva no solo cuantitativa sino cualitativa de esta grasa a partir de la radiodensidad expresada en unidades Hounsfield (HU), con un rango entre -195 y -45, que es el atribuido a la grasa.

En el estudio que mencionamos se incluyeron 3.198 sujetos de la segunda y tercera generaciones participantes en el *Framingham Heart Study* a quienes se les realizó TC de 8 cortes de abdomen entre 2002 y 2005 con un seguimiento medio de 1,7 años.

Se obtuvieron manualmente los volúmenes de grasa visceral y subcutánea delineando la pared muscular abdominal que separa ambos depósitos. El 47% de los participantes eran mujeres con una edad media de 51,9 años y de 49,6 años para los varones. Los valores medios de atenuación en la grasa subcutánea (SAT) medidos en HU en mujeres fueron de  $-102,3 \pm 5,1$  y  $-99,6 \pm 4,5$  en varones; los valores medios de atenuación de la grasa visceral (VAT) medidos en HU en mujeres fueron de  $-92,4 \pm 4,4$  y  $-95,2 \pm 4,5$  en varones, ambos estadísticamente significativos entre hombres y mujeres ( $p < 0,0001$ ). Los valores de SAT y VAT en HU se correlacionaron de forma inversa con todos los factores de riesgo cardiometabólico investigados (índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, niveles de insulina, resistencia a la insulina, glucemia en ayunas, presión sistólica y diastólica, HDL colesterol y triglicéridos). Los resultados mostraron mayores asociaciones adversas a menor nivel de atenuación en el TC, con

la excepción de la diabetes, que con menores valores de HU en VAT se asoció a menos probabilidades de presentar diabetes.

En resumen, los autores alcanzan tres conclusiones finales:

1. Los valores bajos de atenuación en TC medidos en HU se asocian con mayor riesgo cardiometabólico.
2. Estos hallazgos persisten aún después de ajustarlos por adiposidad generalizada (IMC) o volumen absoluto de SAT o VAT.
3. Se observaron interacciones entre la cantidad y la calidad de SAT y VAT para varios factores de riesgo, donde las personas con mayores volúmenes de VAT y menores HU tenían los perfiles de riesgo más adversos.

## Comentario

Aunque de un campo súper especializado, el estudio es fácil de leer y resulta sumamente interesante ya que cuenta con un número considerable de pacientes, donde se investiga de manera no invasiva no solo la cantidad sino la calidad del tejido graso visceral y subcutáneo, y su relación con los factores de riesgo cardiometabólico más importantes.

Los resultados que aportan suponen un avance en la caracterización de este enemigo que es la grasa abdominal y que se sabe es generador y potenciador de los otros componentes del síndrome metabólico.

Como limitación técnica, igual que en todos los estudios con TC, la radiación, aunque merece la pena señalar que las dosis rondaron entre los 3 y 5 mSv en el estudio. En conclusión, un importante aporte al conocimiento.

---

## Referencia

Visceral and Subcutaneous Fat Quality and Cardiometabolic Risk

- Rosenquist KJ, Pedley A, Massaro JM, Therikelsen KE, Murabito JM, Hoffmann U, Fox CS.
- JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Jul; 6(7):762-71.

## Web Cardiología hoy

Grasa abdominal y riesgo cardiometabólico: ¿qué puede aportarnos el TC?

# ¿Hay que intentar una revascularización completa?

Dr. Juan Quiles Granado

30 de septiembre de 2013

El artículo que presentamos es una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios que comparan la revascularización completa frente a la revascularización incompleta en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

Hay datos contradictorios sobre los beneficios de la revascularización completa en pacientes con enfermedad coronaria múltiple. El logro de una revascularización completa ha sido durante mucho tiempo una meta de la cirugía de revascularización coronaria, aunque los datos de estudios observacionales no son concluyentes y no existen grandes estudios aleatorizados al respecto. Incluso las guías, no recomiendan formalmente la revascularización completa. El objetivo del actual metaanálisis es determinar si la revascularización completa se asocia con una mejoría de los eventos clínicos comparada con la revascularización incompleta.

Se identificaron los estudios observacionales y de análisis de subgrupos de los ensayos clínicos aleatorios publicados en PubMed desde 1970 hasta septiembre 2012 con las siguientes palabras clave: intervención coronaria percutánea, cirugía de *bypass* coronario, revascularización completa, y revascularización incompleta. Los objetivos clínicos valorados fueron la mortalidad total, infarto de miocardio y procedimientos de revascularización.

Se identificaron 35 estudios que incluían a 89.883 pacientes, de los cuales 45.417 (50,5%) recibieron revascularización completa y 44.466 (49,5%) recibieron revascularización incompleta. La revascularización incompleta fue más frecuente después de angioplastia coronaria que tras cirugía de revascularización (56% vs. 25%,  $p < 0,001$ ). La revascularización completa se asoció con una menor mortalidad a largo plazo (RR: 0,71; IC 95%: 0,65-0,77;  $p < 0,001$ ), menor tasa de infarto de miocardio (RR: 0,78, IC 95%: 0,68-0,90;  $p = 0,001$ ) y una menor necesidad de repetir la revascularización coronaria (RR: 0,74, IC 95%: 0,65-0,83;  $p < 0,001$ ) comparado con la revascularización incompleta. El beneficio en la mortalidad asociada con la revascularización completa fue consistente entre los estudios, independientemente de la modalidad de revascularización (quirúrgica: RR: 0,70, IC 95%: 0,61-0,80;  $p < 0,001$  y percutánea: RR: 0,72, IC 95%: 0,64-0,81;  $p < 0,001$ ) y la definición de revascularización

completa (definición anatómica: RR: 0,73, IC 95%: 0,67-0,79; p <0,001 y definición no anatómica: RR: 0,57, IC 95%: 0,36-0,89; p = 0,014).

Con estos datos, los autores concluyen que la revascularización completa en pacientes con enfermedad multivaso puede ser la mejor estrategia de revascularización, alcanzándose con mayor frecuencia con la revascularización quirúrgica.

## Comentario

A pesar de que la revascularización completa ha sido siempre un objetivo a alcanzar en los pacientes con enfermedad multivaso, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado a gran escala que demuestre dicho beneficio. Los autores realizan un metaanálisis en el que se presentan pruebas que sugieren que la revascularización completa es la estrategia óptima de revascularización, independientemente del tipo de revascularización con la que se consiga.

A pesar de las limitaciones de este tipo de estudios, los resultados sugieren que ante la necesidad de revascularización de un paciente con enfermedad coronaria multivaso, se debería establecer la probabilidad de alcanzar una revascularización completa con cualquiera de las modalidades de revascularización (percutánea o quirúrgica) para guiar la selección de la mejor estrategia.

---

## Referencia

Outcomes after Complete versus Incomplete Revascularization of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of 89,883 Patients Enrolled in Randomized Clinical Trials and Observational Studies

- Santiago Garcia, Yader Sandoval, Henri Roukoz, Selcuk Adabag, Mariana Canoniero, Demetris Yannopoulos, Emmanouil S. Brilakis.
- J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1421-1431.

## Web Cardiología hoy

[¿Hay que intentar una revascularización completa?](#)

# Abordaje mínimamente invasivo para el recambio valvular aórtico: cuando el tamaño sí importa

Dr. Armando V. Mena Durán

2 de octubre de 2013

Estudio retrospectivo con 615 pacientes sometidos a cirugía de recambio valvular aórtico entre noviembre de 2005 y mayo de 2012. El objetivo fue comparar resultados clínicos intrahospitalarios entre pacientes sometidos a recambio valvular aórtico aislado por abordaje mínimamente invasivo, frente a esternotomía estándar.

El estudio incluyó a 615 pacientes sometidos a recambio valvular aórtico entre 2005 y 2012, 532 mediante abordaje estándar (grupo E) y 83 mediante miniesternotomía en «J» (grupo M).

Los resultados arrojaron que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad ( $69,27 \pm 9,31$  frente a  $69,40 \pm 10,24$  años) y *EuroSCORE* logístico ( $6,27 \pm 2,91$  frente a  $5,64 \pm 2,17$ ) entre los grupos E y M. Tampoco en la incidencia de diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el tamaño de válvulas implantadas (grupo E frente a grupo M,  $21,94 \pm 2,04$  y  $21,79 \pm 2,01$  mm). Sí las hubo en los tiempos de circulación extracorpórea y de pinzamiento aórtico, mayores en el grupo E:  $102,90 \pm 41,68$  frente a  $81,37 \pm 25,41$  min ( $p < 0,001$ ) y  $77,31 \pm 29,20$  frente a  $63,45 \pm 17,71$  min ( $p < 0,001$ ), respectivamente. La mortalidad del grupo E fue del 4,88% (26). En el grupo M no hubo muertes ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencia en las complicaciones hemodinámicas, neurológicas, renales, infecciosas o de herida. Los días de estancia en unidad de cuidados intensivos y de estancia hospitalaria fueron más en el grupo E:  $4,17 \pm 5,23$  frente a  $3,22 \pm 2,01$  días ( $p = 0,045$ ) y  $9,58 \pm 7,66$  frente a  $7,27 \pm 3,83$  días ( $p < 0,001$ ). En el grupo E hubo más complicaciones respiratorias postoperatorias, 42 (8,0%) frente a 1 (1,2%) ( $p < 0,05$ ).

Los autores concluyen que el "abordaje mínimamente invasivo presenta resultados al menos equiparables al estándar en cuanto a morbimortalidad y tiempos quirúrgicos, y en nuestra serie ha permitido disminuir significativamente la estancia hospitalaria. Dado que el estudio es retrospectivo, creemos que se deben confirmar estos hallazgos en estudios prospectivos aleatorizados".

## Comentario

La cirugía de recambio valvular aórtico por abordaje mínimamente invasivo aporta indudablemente seguridad, efectividad y eficiencia al tratamiento de la patología de la válvula aórtica independientemente de su etiología, ya sea esta congénita, infecciosa o degenerativa. La esternotomía superior parcial permite una exposición adecuada del campo operatorio y permite realizar la intervención, en gran medida, con la instrumentación estándar de una esternotomía convencional.

El trabajo de Paredes et al. viene a confirmar en nuestro medio los buenos resultados operatorios, y en algunos casos superiores, a los del abordaje mediante esternotomía tradicional ya descritos por otros grupos. Aunque la cirugía cardiaca mínimamente invasiva ha suscitado enconados debates, la evidencia acumulada ha permitido ir venciendo las barreras que los sectores más tradicionales argüían en su contra. Sin duda uno de los resultados más sobresalientes de este estudio retrospectivo es una mortalidad intrahospitalaria cercana al 0% en el grupo de pacientes tratados con miniesternotomía respecto frente al 5% del abordaje convencional. También es destacable que la tasa de reintervención por sangrado fue del 2,4% en el grupo M frente a un 6,7% en el grupo E, aunque no se alcanza significación estadística. Sin duda este resultado es atribuible al menor trauma quirúrgico. De este hecho también se deriva un beneficio adicional, aunque no ha sido analizado por los autores, la disminución de transfusión de hemoderivados que es universalmente reconocido como un factor de riesgo adicional para estos pacientes. Continuando con la exposición de beneficios que el abordaje mínimamente invasivo ofrece a los pacientes de esta serie retrospectiva de Paredes et al. hay que destacar la nula o casi nula incidencia de neumotórax, derrame pleural o insuficiencia respiratoria en el grupo M frente al E. De nuevo este beneficio es atribuible al menor trauma quirúrgico ya que la miniesternotomía en J reduce el dolor torácico postoperatorio, una mayor estabilidad del esternón que permite a los pacientes una movilización más precoz con un inicio de la fisioterapia respiratoria más efectiva que se traduce en la reducción de las complicaciones respiratorias ya descritas e incluso quizás de las infecciones respiratorias (3,6% grupo M vs. 6,9% grupo E).

Clásicamente los detractores de la mínimamente invasiva presentan el argumento de la dificultad que supone el extraer el aire de las cavidades cardiacas expuestas y el riesgo que ello supondría de eventos neurológicos. Sin embargo, como exponen los autores de este trabajo, el empleo rutinario de dióxido de carbono en el campo operatorio ha disminuido considerablemente este riesgo haciéndolo comparable, o incluso menor (sin significación estadística) al encontrado en la esternotomía convencional.

Entre las limitaciones del estudio, tal y como señalan los propios autores, pudo existir un sesgo de selección en los 20 primeros casos del grupo M, ya que se excluyeron las mujeres de más de 80 años, los anillos valvulares de menos de 20 mm y los pacientes muy obesos. Metodológicamente cabe destacar que tres pacientes inicialmente indicados para miniesternotomía (grupo M) fueron reconvertidos a esternotomía convencional (grupo E), por tanto cabe preguntarse: ¿las diferencias encontradas se verían corroboradas en un análisis por intención de tratar?

En conclusión, la cirugía de recambio valvular aórtico es capaz de cambiar la vida de pacientes septuagenarios y octogenarios con grandes limitaciones físicas en individuos casi asintomáticos y productivos (si exceptuamos otras comorbilidades) para una sociedad con crecientes costes sanitarios y en una coyuntura económica como la actual. Tal como queda demostrado en este paper de Paredes et al. avances técnicos como la cirugía mínimamente invasiva de la válvula aórtica, no solo redundan en el individuo sino en una sociedad que debe asumir el coste de la inversión de la pirámide poblacional. Como señala Rojas en el editorial acompañante de la Revista Española de Cardiología "el abordaje europeo contemporáneo estándar para el recambio valvular aórtico ( ) queda demostrado de manera ejemplar en el estudio de Paredes et al.". Todos quisiéramos ver refrendadas estas conclusiones mediante un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico y su análisis coste-efectivo.

---

## Referencia

Cirugía mínimamente invasiva para el recambio valvular aórtico. Una técnica segura y útil más allá de lo estético

- Paredes FA, Cánovas SJ, Gil O, García-Fuster R, Hornero F, Vázquez A, Martín E, Mena A, Martínez-León J.
- Rev Esp Cardiol. 2013 Sep; 66(9):695-699.

## Web Cardiología hoy

Abordaje mínimamente invasivo para el recambio valvular aórtico: cuando el tamaño sí importa



# Insuficiencia mitral funcional tras el infarto: influencia pronóstica, estructural y de ritmo

Dra. Gisela Ileana Feltes Guzmán

4 de octubre de 2013

La insuficiencia mitral (IM) se considera un factor de riesgo independiente en diversas situaciones (insuficiencia cardíaca, previa al infarto, en infartos con elevación del ST...). El estudio que comentamos, publicado por un grupo español en *Heart*, repasa la relación entre la IM tras un SCASEST y el pronóstico a largo plazo, el remodelado ventricular y el desarrollo evolutivo de fibrilación auricular.

La investigación, con un diseño de cohortes y realizada en un centro de referencia terciario, recoge prospectivamente 237 pacientes consecutivos dados de alta a su domicilio en clase funcional I-II de la NYHA (*New York Heart Association*), tras un primer episodio de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Con una edad promedio de 66,1 años, la mayor parte de los enfermos, el 74%, fueron hombres. Como criterios de exclusión se consideraron la existencia de cualquier tipo de valvulopatía degenerativa, las prótesis, la miocardiopatía hipertrófica y las complicaciones mecánicas. Tras el alta, los enfermos fueron seguidos clínicamente y ecocardiográficamente (mediana de seguimiento clínico de 6,95 años).

En resumen, en el ecocardiograma inicial se detectó la presencia de IM (de cualquier grado,  $\geq 1/4$ ) en 95 casos (40,1% de los casos). Dicha regurgitación se constituyó, desde el punto de vista clínico como un factor de riesgo independiente. De esta forma, se estimó su repercusión negativa para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y el combinado de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (es decir, por grado MR, HRIC 1,71; IC 95%: 1,138 a 2,588;  $p = 0,01$ ; HRMACE 1,49; IC al 95%: 1,158 a 1,921;  $p = 0,002$  95%).

Desde el punto de vista de la estructura ventricular, también se observó la negativa influencia de la IM en el remodelado ventricular, apreciándose un incremento marcado en los diámetros ventriculares izquierdos diastólicos (según grado de IM; grado I:  $12,7 \pm 40,7$ ; grado II:  $26,8 \pm 12,4$ ; grado III:  $46,3 \pm 50,9$  ml,  $p = 0,01$ ) y sistólicos (grado I:  $10,4 \pm 37,3$ ; grado II:  $10,12 \pm 12,7$ ; grado III:  $36,8 \pm 46,0$  ml,  $p = 0,02$ ). Los volúmenes ventriculares también fueron mayores al final del seguimiento ecocardiográfico en pacientes con IM, lo que se relacionó proporcionalmente con el grado inicial de dicha valvulopatía.

En el análisis de ritmo (que abarcó 126 pacientes, tras excluir de la cohorte global a aquellos con cualquier antecedente de FA en el ingreso índice) durante el seguimiento, el 11,4% de los pacientes con IM grado I, el 14,3% con el grado II y 75% con grado III acabaron desarrollando fibrilación auricular (FA), mientras que solo se objetivó esta arritmia en el 5,1% de aquellos enfermos que en el ingreso no tuvieron IM (grado 0),  $p < 0,001$ .

En conclusión, además de señalar el hecho de que la IM es frecuente tras un SCASEST en nuestro medio en una cohorte de pacientes contemporánea, destacamos que tanto su presencia como un mayor grado de la misma confieren un peor pronóstico a largo plazo después de un primer SCACEST, independientemente de otros conocidos factores de riesgo (como la diabetes, por ejemplo).

## Comentario

La repercusión deletérea de la valvulopatía que menciona el manuscrito podría explicarse, en parte, por el aumento del remodelado ventricular negativo y una mayor incidencia de FA, con la subsecuente comorbilidad que conllevan esas dos situaciones con el paso del tiempo.

El trabajo que comentamos trata de postular una explicación de porqué incluso grados leves o moderados de IM confieren un peor pronóstico. Sin ser un ensayo clínico o de intervención, con las precauciones que ello sugiere, y ajustándonos al contexto de cardiopatía isquémica en el que se engloba, los datos de este estudio de cohortes apuntan al hecho de que la miocardiopatía presente en los enfermos analizados, y que puede exteriorizarse como IM funcional, se relaciona con un mayor remodelado ventricular (dilatación, alteración de la esfericidad ventricular), más FA y viceversa (algo como la 'pescadilla que se muerde la cola'). Todo ello, ya da buenas pistas de porqué los enfermos con IM evolucionan claramente peor.

Es llamativo el hecho de que a pesar de los avances técnicos, la mayor accesibilidad y rapidez de las técnicas de revascularización y los nuevos tratamientos no consiguen evitar que se detecte, en el momento del ingreso índice, un alto porcentaje de enfermos con IM, todo ello en nuestro medio.

La lectura final: probablemente ningún grado de IM en un enfermo isquémico deba considerarse como algo benigno, mereciendo un seguimiento cuidadoso y un tratamiento exquisito, intuitivamente, si puede ser, como siempre, basados -pero no solo- en las guías de práctica clínica.

---

## Referencia

Functional Mitral Regurgitation After a First non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Very-Long-Term Follow-up, Prognosis and Contribution to Left Ventricular Enlargement and Atrial Fibrillation Development

- Núñez-Gil IJ, Estrada I, Pérez de Isla L, Feltes G, De Agustín JA, Vivas D, Viana-Tejedor A, Escaned J, Alfonso F, Jiménez-Quevedo P, García-Fernández MA, Macaya C, Fernández-Ortiz A.
- Heart doi:10.1136/heartjnl-2013-304298.

## Web Cardiología hoy

Insuficiencia mitral funcional tras el infarto: influencia pronóstica, estructural y de ritmo

# Rehabilitación cardíaca y supervivencia tras cirugía de revascularización coronaria

Dr. Manuel Barreiro Pérez

7 de octubre de 2013

Se trata de un estudio comunitario realizado en el Condado de Olmsted, Minnesota; por el equipo de la Clínica Mayo. El objetivo del estudio fue estudiar el efecto de la inclusión de pacientes revascularizados coronarios de forma quirúrgica en un programa de rehabilitación cardíaca (RC) sobre la mortalidad a largo plazo.

Reclutaron de forma consecutiva 869 pacientes entre 1996 y 2007, 68% de los pacientes intervenidos en ese periodo. Los criterios de inclusión en el análisis fueron permanecer vivo seis meses tras la cirugía y haber asistido al menos a una sesión de RC. Los criterios de exclusión principales fueron ser no residente en Olmsted, ser sometido a una cirugía no solo de revascularización coronaria y haber sido alta a un hospital de larga estancia en el postoperatorio. Se recogieron datos demográficos, socioeconómicos, relacionados con la accesibilidad al sistema, comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular y complicaciones quirúrgicas. El protocolo detallado del programa de RC aparece explicado en el artículo original. Se realizó un análisis estadístico ajustado para controlar el sesgo de participación en el programa de RC. Se ajustó de acuerdo a un *propensity score* (PS) de tres formas distintas: 1) ajuste por regresión tratando el PS como una covariable; 2) estratificación por quintiles de PS; y 3) emparejamiento 1:1 por valores de PS.

Cumplieron los criterios citados 846 pacientes. El análisis univariante encontró un perfil de riesgo menor en el paciente que acudió a rehabilitación cardíaca (ver detalle al final del comentario). El análisis multivariable determinó como predictores de no asistencia a RC la presencia de tabaquismo, enfermedad renal crónica, falta de seguro médico o haber tenido una complicación neurológica perioperatoria. Los valores de mortalidad ajustados por PS se muestran en la tabla siguiente. El número necesario a tratar para salvar una vida a 10 años, fue de 8 pacientes. Como valores secundarios, los asistentes a RC mostraron mejor control en cifras de LDL (p 0,006).

Método PS	Mortalidad 10 años		Hazard Ratio (95%CI) [p-valor]	
	Asistentes	No asistentes		
No ajustada	20,3%	44,6%	0,36 (0,27-0,47)	[<0,001]
PS como covariable	23,0%	35,7%	0,54 (0,40-0,74)	[<0,001]
PS por quintiles (análisis global)	23,9%	36,5%	0,55 (0,40-0,75)	[<0,001]
Emparejamiento por PS	26,9%	42,7%	0,55 (0,36-0,84)	[0,007]

Los autores concluyen que la participación en RC después de una cirugía de revascularización coronaria se ve asociada a una reducción de mortalidad ajustada del 45%.

Variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante: Los asistentes a los programas de rehabilitación cardiaca eran más jóvenes, presentaban menos diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica, menos antecedentes de insuficiencia cardiaca, menor porcentaje de intervenciones cardiacas previas, tenían mejor fracción de eyección y una menor mortalidad predicha preoperatoriamente, menor uso de balón de contrapulsación intraoperatorio, mayor utilización de mamaria interna, una menor estancia media, menos complicaciones neurológicas relacionados con la cirugía y un mayor porcentaje de seguro privado.

## Comentario

El presente trabajo apoya la recomendación existente para incluir a todos los pacientes postoperados de revascularización coronaria en programas de RC. Trabajos previos habían mostrado reducciones de mortalidad en este escenario entre el 28 y el 87%, pero con importantes problemas metodológicos.

Dada la imposibilidad por razones éticas, de realizar un estudio aleatorizado, se plantea el ajuste de características basales mediante el empleo de *propensity score*. Los autores utilizan tres formas distintas de ajuste para llegar a similares conclusiones. Cabe destacar que el análisis por quintiles de forma detallada no alcanza significación en cuatro de ellos debido al reducido tamaño muestral, si bien el resultado global sí muestra una reducción estadísticamente significativa de mortalidad. El emparejamiento o matching, sería la técnica más adecuada para controlar los sesgos detectados en el análisis multivariante, y mediante este análisis los autores también muestran una reducción de mortalidad de similar cuantía a los otros dos métodos

de ajuste. La reducción del efecto protector de la RC tras el ajuste estadístico es del 29,7%, es decir esta fracción sería debida a sesgos detectados.

Dentro de las limitaciones, los autores no explican por qué un 32% de pacientes no fueron valorados para incluirse en programas de RC ni que características tenían, pudiendo configurar un sesgo de "cohorte sana". También señalar el ser un estudio retrospectivo basado en bases de datos no específicas; el ser un estudio comunitario, lo cual resta validez externa; y los propios de la metodología estadística empleada. A pesar de todo ello, los autores especulan que aun siendo el 50% del efecto detectado debido a sesgos no estudiados, continuaría existiendo un beneficio en la asistencia a programas de RC.

Además de ofrecer datos de peso sobre los beneficios en términos duros y la necesidad de implementar programas de RC en nuestra práctica clínica diaria; el presente trabajo ofrece un interesante abordaje estadístico que muestra la importancia de realizar un correcto ajuste para estudiar efectos biológicos influidos por múltiples variables.

---

## Referencia

[Participation in Cardiac Rehabilitation and Survival Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Community Based Study](#)

- Pack QR, Goel K, Lahr BD, Greason KL, Squires RW, Lopez-Jimenez F, Zhang Z, Thomas RJ.
- doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001365.

## Web Cardiología hoy

[Rehabilitación cardiaca y supervivencia tras cirugía de revascularización coronaria](#)

# La seguridad en el quirófano de cirugía cardíaca es cuestión de todos

Dr. Armando V. Mena Durán

9 de octubre de 2013

Conjunto de recomendaciones establecidas por la *American Heart Association* para la prevención de errores previsibles que pueden ocurrir en el quirófano de cirugía cardíaca.

Esta declaración científica se basa en la evidencia científica disponible sobre los errores más sobresalientes destacados en la comunicación intra e interequipos, el espacio físico de trabajo y la organización dentro del quirófano. Las recomendaciones más destacables son: el empleo de listas tipo *checklist* y breves presentaciones (*briefings*) antes y después de las intervenciones, desarrollo de códigos de conducta institucionales que permitan definir qué es un comportamiento o acción no ortodoxa por parte de los profesionales médicos en el medio hospitalario, estableciendo procedimientos formales para sancionar estas acciones inaceptables, crear una cultura institucional centrada en la seguridad a través del desarrollo de un sistema robusto de mejora de la calidad y que estimule las aportaciones de todos los miembros del equipo para, de esta forma, identificar continuamente y corregir los riesgos que afectan a la seguridad.

## Comentario

La seguridad del paciente hospitalizado debe ser la prioridad 'con mayúsculas' de los profesionales de la salud, las instituciones sanitarias y las familias de los mismos. Sin duda la seguridad debe ser, en nuestro medio, uno de los puntales del sistema sanitario público y de las instituciones privadas para las que, además, es una carta de presentación ideal para el 'producto' que 'venden'. Sin embargo, si nuestros hospitales se sometieran, como ha pasado en los Estados Unidos, a un sistema de puntuación de seguridad parecido al EURONCAP que se aplica en la industria del automóvil, salvo honrosas excepciones, probablemente los resultados serían desalentadores.

Por ejemplo, la revista *Consumer Reports* publicó un estudio titulado 'Todavía falta seguridad en los hospitales de Estados Unidos', que documenta los continuados pobres resultados en esta materia y los escasos avances recientes. Simplificando

hasta el extremo este documento la nota media en seguridad de los hospitales de Estados Unidos es 49/100. En un comentario reciente del Dr. Barash, anesestesiólogo de *Yale University*, esta nota es similar a la dada por las autoridades de la seguridad del automóvil en Estados Unidos para el YUGO, un coche comercializado en los 70-80 y que es paradigma del coche inseguro. Aunque *primum non nocere* es el leitmotiv de cualquier práctica médica no parece que los gobiernos, en este caso el de Estados Unidos, lleven un control de la yatrogenia, que constituye una de las tres primeras causas de muerte hospitalaria, con la misma atención que se presta a la siniestralidad automovilística, aeronáutica o al cáncer.

¿Por qué resulta tan difícil mejorar la seguridad hospitalaria? En primer lugar hablaríamos de una falta de semántica, clasificación, taxonomía homogénea entre las instituciones del área. Aunque la OMS lo ha intentado con la *World Health Organization International Safety Classification*, esta no cuenta con una aceptación universal. La segunda es la tendencia a 'culpar' principalmente al médico, a cuyo cargo está el paciente, de cualquier situación adversa. Esta visión es simplista y desprecia de forma injusta y poco profesional multitud de variables dependientes de la organización que, sin duda juegan un papel fundamental en cualquier evento no deseado en la evolución del paciente.

James Reason y Charles Perrow han desarrollado modelos que permiten investigar la ocurrencia de accidentes. Ambos autores llegan a una conclusión: es necesaria la inatención continuada a deficiencias existentes para que ocurra algo trágico. Es en este contexto que la AHA presenta esta declaración titulada: 'La seguridad del paciente en el quirófano de cirugía cardiaca: factores humanos y trabajo en equipo. Declaración científica de la *American Heart Association*'. Consciente la AHA de que el quirófano de cirugía cardiaca es un área icónica, particularmente desde el punto de vista de los medios de comunicación, desde la que se ha dado a conocer gran parte de los más destacados avances diagnósticos y terapéuticos del área cardiovascular, ahora hemos de ocuparnos de forma prioritaria de la seguridad. Como Wahr et al señalan "... los profesionales comprometidos y de alta cualificación del quirófano de cirugía cardiaca son humanos y cometerán errores".

De una forma encomiable estos autores definen y clasifican terminológicamente muchas situaciones que puede facilitar el trabajo en este área a niveles desconocidos hasta ahora, lo que facilitará sin duda el desarrollo de protocolos de seguridad y permitirá su cuantificación. Centrándose en las habilidades no técnicas, estos autores describen situaciones que potencialmente van a tener un enorme impacto en la seguridad. Todas estas recomendaciones están basadas en evidencias publicadas, así



por ejemplo, el número de veces que se abre la puerta de quirófano en una hora (19-23/h) deteriora los resultados de la cirugía: no solo incrementa el riesgo de infección, además altera la fluidez del protocolo de la intervención y la comunicación entre los miembros del equipo. Como parte de la solución la Declaración enfatiza las seis C's que deben caracterizar el trabajo en equipo: comunicación, cooperación, coordinación, conocimiento, resolución de conflictos y *coaching*.

Para un desarrollo adecuado de esta iniciativa es crítico el compromiso de profesionales e instituciones. Es clave que los líderes médicos y administrativos de las diferentes instituciones crean y se comprometan en este reto. Debe existir también una autoridad externa de supervisión que juzgue la actuación de equipos e instituciones. Esta declaración científica de la AHA sienta las bases para que el *Heart Team* no solo sea eficaz, efectivo y eficiente sino seguro. Esperemos que iniciativas similares vayan siendo implementadas en nuestro medio.

---

## Referencia

[Patient Safety in the Cardiac Operating Room: Human Factors and Teamwork: A Scientific Statement from the American Heart Association](#)

- Wahr JA, Prager RL, Abernathy JH 3rd, Martinez EA, Salas E, Seifert PC, Groom RC, Spiess BD, Searles BE, Sundt TM 3rd, Sanchez JA, Shappell SA, Culig MH, Lazzara EH, Fitzgerald DC, Thourani VH, Eghtesady P, Ikonomidis JS, England MR, Sellke FW, Nussmeier NA; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research.
- *Circulation*. 2013 Sep 3; 128(10):1139-69.

## Web Cardiología hoy

[La seguridad en el quirófano de cirugía cardíaca es cuestión de todos](#)

# Diabetes, aliskiren e insuficiencia cardiaca.

## Estudio ASTRONAUT

Dr. Rafael Vidal Pérez

11 de octubre de 2013

Análisis pre-especificado de subgrupos del estudio *Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes* (ASTRONAUT) donde se evalúa la influencia de diabetes en pacientes con insuficiencia cardiaca que se trataron con aliskiren.

El objetivo del estudio ASTRONAUT fue determinar si el aliskiren, un inhibidor directo de la renina, podría mejorar el pronóstico post-alta en paciente hospitalizados por insuficiencia cardiaca (HIC) con fracción de eyección reducida. El análisis pre-especificado de subgrupos sugería una heterogeneidad potencial en el pronóstico de los pacientes bajo aliskiren según tuvieran basalmente o no diabetes mellitus (DM).

La metodología planteada para evaluar esto fue la siguiente, en ASTRONAUT se incluyeron 953 pacientes sin DM (aliskiren 489; placebo 464) y 662 pacientes con DM (aliskiren 319; placebo 343) (como informan los investigadores del estudio). Los objetivos del estudio incluían la primera ocurrencia de muerte cardiovascular o HIC dentro de los 6 y 12 meses, todas las causas de muerte dentro de los 6 y 12 meses, y cambios en los valores basales de la fracción amino terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) al mes, 6, y 12 meses. Se recogieron datos al respecto del riesgo de hiperpotasemia, disfunción renal e hipotensión, así como los cambios en otros biomarcadores plasmáticos.

Se comunicaron los siguiente resultados, el efecto del aliskiren sobre la muerte cardiovascular o HIC dentro de los primeros seis meses (objetivo primario), no difería significativa según fuese el estado basal de DM ( $P = 0,08$  para interacción), pero alcanzó la significación a los 12 meses (no-DM: HR 0,80; IC 95%: 0,64-0,99; DM: HR 1,16; IC 95%: 0,91-1,47;  $P = 0,03$  para interacción). El riesgo para muerte por todas las causas a los 12 meses con aliskiren difería significativamente en presencia de una DM basal (no-DM: HR 0,69; IC 95%: 0,50-0,94; DM: HR 1,64, IC 95%: 1,15-2,33;  $P < 0,01$  para interacción). Entre los no diabéticos, el aliskiren reducía significativamente el NT-proBNP a lo largo de seis meses y la troponina I plasmática y aldosterona a lo largo de 12 meses, cuando se comparaba con placebo. Entre los pacientes diabéticos, el aliskiren reducía la

troponina I plasmática y la aldosterona relativamente respecto a placebo exclusivamente en el primer mes. Existía una tendencia hacia un diferente riesgo de potasio postbasal  $\geq 6$  mmol/L con aliskiren según el estado basal de DM subyacente (no-DM: HR 1,17; IC 95%: 0,71-1,93; DM: HR 2,39; IC 95%: 1,30-4,42; P = 0,07 para interacción).

Ante estos resultados los autores concluyeron que en este análisis de subgrupos pre-especificados para el ensayo ASTRONAUT genera la hipótesis de que añadir el aliskiren al tratamiento estándar del paciente no-diabético con HIC, es generalmente bien tolerado y mejora el pronóstico post-alta y el perfil de biomarcadores. En cambio, los pacientes diabéticos que reciben aliskiren parecen tener un peor pronóstico post-alta. Se necesitarán investigaciones prospectivas futuras para confirmar los potenciales beneficios de la inhibición de la renina en una gran cohorte pacientes con HIC sin DM.

## Comentario

Aproximadamente el 40% de los pacientes con HIC tienen historia de DM y estudios observacionales y datos de ensayos clínicos han explorado las implicaciones pronósticas asociadas. Recientemente en ASTRONAUT se confirmó la alta prevalencia de DM entre los pacientes HIC con fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida. En este estudio, el añadir aliskiren a la terapia estándar no tiene un efecto significativo sobre la muerte cardiovascular o la rehospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) dentro de los 6 o 12 meses. Aunque los resultados globales de este estudio fueron neutrales, un análisis pre-especificado de subgrupos mostró que el efecto de aliskiren sobre todas las causas de muerte dentro de los 12 meses difería según la presencia de DM como comorbilidad, asociando el aliskiren un riesgo de muerte más alto en diabéticos y un riesgo más bajo de muerte en no-diabéticos.

Estos datos era consistentes con análisis previos de un pronóstico más pobre con aliskiren en pacientes diabéticos que ya estaban tomando inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El ensayo ASTRONAUT constituía una oportunidad para realizar una caracterización más profunda de los pacientes con HIC según tuvieran DM o no para entender mejor ese posible efecto bidireccional del aliskiren sobre el pronóstico. Dado la potencial mejora de supervivencia con aliskiren en el casi 60% de los pacientes de ASTRONAUT sin diabetes y la falta actual de tratamientos que hayan probado mejorar el pronóstico en HIC, esos datos necesitaban un posterior análisis

En un [editorial](#) acompañante al artículo, firmado por varios autores entre ellos John G. Cleland, podemos leer "los clínicos son tentados a investigar el pronóstico en

subgrupos de pacientes porque son requeridos para evaluar la eficacia y la seguridad de una intervención en pacientes individuales y creen que tales análisis les pueden ayudar en su práctica; desafortunadamente, dichos análisis de subgrupos son comúnmente malinterpretados y a menudo engañosos". Incluso en el título plantean un juego de palabras al respecto de traer a la tierra al astronauta, demostrando de forma voluntaria que los resultados no les convencen.

Comparto plenamente el enfoque de los editorialistas y como bien dicen quizás debamos esperar a la finalización de ATMOSPHERE (*Aliskiren Trial to Minimise Outcomes in Patients With Heart Failure*) otro análisis con Aliskiren en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica NYHA II-IV, y ver si de nuevo los diabéticos tienen un comportamiento particular con Aliskiren; lo que podría llevar a plantearnos como se define la diabetes en los ensayos clínicos.

---

## Referencia

[Effect of Aliskiren on Post-Discharge Outcomes Among Diabetic and Non-Diabetic Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights from the ASTRONAUT Trial](#)

- Aldo P. Maggioni, Stephen J. Greene, Gregg C. Fonarow, Michael Böhm, Faiez Zannad, Scott D. Solomon, Eldrin F. Lewis, Fabio Baschiera, Tsushung A. Hua, Claudio R. Gimpelewicz, Anastasia Lesogor, Mihai Gheorghiade, for the ASTRONAUT Investigators and Coordinators.
- Eur Heart J (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eh342.

## Web Cardiología hoy

[Diabetes, aliskiren e insuficiencia cardiaca. Estudio ASTRONAUT](#)

# Administración temprana de metoprolol en pacientes con IAM

Dr. Juan Quiles Granada

14 de octubre de 2013

Estudio que analiza el efecto del tratamiento betabloqueante precoz en pacientes con infarto agudo de miocardio que van a ser tratados con angioplastia primaria.

El efecto del tratamiento betabloqueante en el tamaño del infarto cuando se utiliza en el contexto de la angioplastia primaria en el paciente con infarto agudo de miocardio es desconocido. El estudio METOCARD-CNIC investiga el efecto del tratamiento intravenoso con metoprolol en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que van a ser tratados con angioplastia primaria.

Los pacientes elegibles para el estudio fueron personas entre 18 y 80 años de edad con síntomas compatibles con IAMCEST de más de 30 minutos y elevación del segmento ST  $\geq 2$  mm en  $\geq 2$  derivaciones contiguas de V1 a V5, con un tiempo estimado desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión de  $\leq 6$  horas, excluyendo a los pacientes con estadio Killip III o IV. Se incluyeron 270 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para recibir metoprolol intravenoso ( $n=131$ ) o no (control,  $n=139$ ) antes de la reperusión. Los pacientes asignados al metoprolol intravenoso recibieron hasta tres bolos de 5 mg de metoprolol con dos minutos de separación entre ellos. Además, todos los pacientes sin contraindicaciones recibieron metoprolol oral, dentro de las primeras 24 horas.

El criterio principal de valoración predefinido fue el tamaño del infarto medido por resonancia magnética realizada entre cinco y siete días después del infarto. La resonancia magnética se realizó en 220 pacientes (81%). El tamaño del infarto determinado en las imágenes de resonancia magnética fue menor en el grupo tratado con metoprolol intravenoso en comparación con el control ( $25,6 \pm 15,3$  frente a  $32,0 \pm 22,2$  g; diferencia ajustada  $-6,52$ , IC 95%:  $-11,39$  a  $-1,78$ ;  $p = 0,012$ ). En los pacientes con flujo coronario TIMI 0-1 antes de la angioplastia, la diferencia del tratamiento ajustado en el tamaño del infarto fue de  $-8,13$  (IC 95%,  $-13,10$  a  $-3,16$ ;  $p = 0,0024$ ).

El tamaño del infarto estimado por el pico y el área bajo la curva de liberación de la creatina quinasa se midió en todas las poblaciones de estudio y también se redujo

significativamente en el grupo de metoprolol intravenoso. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue mayor en el grupo de metoprolol intravenoso (diferencia ajustada, 2,67 %, IC 95%, 0,09-5,21;  $p = 0,045$ ). El compuesto de muerte, arritmia maligna ventricular, *shock* cardiogénico, bloqueo auriculoventricular, y reinfarcto a las 24 horas en el grupo de metoprolol intravenoso y los grupos de control fue de 7,1% y 12,3%, respectivamente ( $p = 0,21$ ).

Con estos datos, los autores concluyen que en pacientes con infarto anterior Killip I-II sometidos a una angioplastia primaria, la administración precoz de metoprolol intravenoso antes de la angioplastia reduce el tamaño del infarto y consigue una mayor fracción de eyección ventricular izquierda, sin objetivarse un incremento en los eventos adversos durante las primeras 24 horas tras el infarto.

## Comentario

La angioplastia primaria es la mejor estrategia terapéutica para el infarto con elevación del segmento ST, y su uso generalizado ha reducido significativamente la mortalidad. El riesgo de complicaciones posteriores como la insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias y muerte súbita dependen entre otros factores de la extensión de la necrosis miocárdica tras el infarto, por lo tanto, las estrategias para limitar el tamaño del infarto son importantes. El potencial de los betabloqueantes para limitar la necrosis miocárdica fue propuesto hace mucho tiempo, pero la mayoría de los análisis de sus efectos han obtenido resultados contradictorios. En la era de la angioplastia primaria como tratamiento de elección, hasta el momento ningún ensayo aleatorio con el objetivo de evaluar el efecto de los betabloqueantes sobre el tamaño del infarto se había publicado.

En el estudio METOCARD-CNIC realizado por investigadores españoles, se demuestra que la administración precoz de metoprolol intravenoso en pacientes con infarto anterior, sin signos de insuficiencia cardiaca (Killip I-II), que van a ser sometidos a angioplastia primaria consigue una reducción del tamaño del infarto en torno a un 20% sin un incremento de efectos adversos. Una de las explicaciones del buen resultado encontrado en este estudio es la exclusión de aquellos pacientes en los que a priori el tratamiento betabloqueante se puede asociar a complicaciones (pacientes con Killip III o mayor, con hipotensión ( $PAS < 120$  mmHg), bloqueo de la conducción atrioventricular (prolongación del intervalo PR  $> 240$  milisegundos o bloqueo de segundo o tercer grado), bradicardia persistente ( $< 60$  lpm) o tratamiento betabloqueante activo).

Los resultados son relevantes, pero el estudio tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño del infarto es un predictor de riesgo, pero es una medida subrogada y no puede equipararse a otros eventos más duros como la mortalidad. Además, los resultados se limitan a pacientes con infarto de localización anterior, por lo que su efecto en pacientes con infarto inferior, con mayor tendencia a las bradiarritmias, no puede ser extrapolado.

---

## Referencia

[Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction \(METOCARD-CNIC\) Trial](#)

- Borja Ibanez, Carlos Macaya, Vicente Sánchez-Brunete, Gonzalo Pizarro, Leticia Fernández-Friera, Alonso Mateos, Antonio Fernández-Ortiz, José M. García-Ruiz, Ana García-Álvarez, Andrés Iñiguez, Jesús Jiménez-Borreguero, Pedro López-Romero, Rodrigo Fernández-Jiménez, Javier Goicolea, Borja Ruiz-Mateos, Teresa Bastante, Mercedes Arias, José A. Iglesias-Vázquez, Maite D. Rodriguez, Noemí Escalera, Carlos Acebal, José A. Cabrera, Juan Valenciano, Armando Pérez de Prado, María J. Fernández-Campos, Isabel Casado, Juan C. García-Rubira, Jaime García-Prieto, David Sanz-Rosa, Carlos Cuellas, Rosana Hernández-Antolín, Agustín Albarrán, Felipe Fernández-Vázquez, José M. de la Torre-Hernández, Stuart Pocock, Ginés Sanz, Valentin Fuster.
- Circulation.2013; 128: 1495-1503.

## Web Cardiología hoy

[Administración temprana de metoprolol en pacientes con IAM](#)

# Predictores de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular bajo una terapia correcta de anticoagulación

Dra. Ana María Peset Cubero

16 de octubre de 2013

Subanálisis del estudio RELY con dabigatrán donde se analiza las causas de muerte en los pacientes con fibrilación auricular incluidos en el estudio.

La fibrilación auricular se asocia a un mayor riesgo de mortalidad respecto a la población general, a pesar de un correcto tratamiento anticoagulante los pacientes con fibrilación auricular suelen tener otros factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía estructural y otras comorbilidades. Este subanálisis del estudio RELY trata de averiguar cuáles son los posibles factores que se asocian a este incremento de mortalidad.

Se incluyeron más de 18.000 pacientes (edad media 71,5 años, 64% varones, puntuación CHADS2 media de  $2,1 \pm 1$ ) aleatorizados a recibir dabigatrán o warfarina. El tiempo medio de seguimiento fue de dos años y se logró completar el estudio en el 99,9% de los casos. La mortalidad total, recogida prospectivamente durante el estudio, fue de 1.371 casos (mortalidad anual del 3,84%). La causa de mortalidad se clasificó en cardiovascular y no cardiovascular. Dentro de la mortalidad cardiovascular se subdividió en causa cardíaca (muerte súbita o progresión de insuficiencia cardíaca) y vascular (ictus o embolismo sistémico, embolismo pulmonar o hemorragia).

La gran mayoría de muertes se debieron a causas cardiovasculares (61,4%). Las muertes por causa cardíaca supusieron el 37,4% de todos los casos, mientras que el ictus o las muertes por causa hemorrágica fueron solo el 9,8%. Cuando se examinaron las causas de mortalidad entre los dos grupos, dabigatrán o warfarina, se observó una reducción significativa en el grupo de dabigatrán en la mortalidad vascular, tanto embólica como hemorrágica (RR 0,63, 95% CI, 0,45-0,88,  $p = 0,007$ ). En cambio, en el resto de causas de mortalidad, incluyendo la mortalidad de causa cardíaca, el resultado fue similar entre ambos grupos (RR 0,96, 95% CI, 0,80-1,15,  $p = 0,638$ ). Los mayores predictores de mortalidad de causa cardíaca en el total de la población de este estudio fueron la insuficiencia cardíaca (HR 3,02, 95% CI 2,45-3,73,  $p < 0,0001$ ), el retraso en



la conducción intraventricular (HR 1,99, 95% CI 1,61-2,47,  $p < 0,0001$ ) y el antecedente de infarto de miocardio (HR 2,05, 95% CI 1,61-2,62,  $p < 0,0001$ ). Otros predictores fueron un filtrado glomerular bajo, la diabetes, y los episodios de ictus o de hemorragia mayor en el seguimiento.

En definitiva, los autores de este estudio concluyen que los ictus o fenómenos embólicos no son la principal causa de muerte en pacientes con fibrilación auricular, y proponen buscar nuevas medidas de tratamiento más allá de una correcta anticoagulación.

## Comentario

En el estudio RELY se demuestra que dabigatrán frente a warfarina reduce la mortalidad de causa vascular, pero no logra demostrar un beneficio en el resto de causas que, hay que remarcar, llegan a ser hasta un 90% de los fallecimientos. A pesar de la gran cantidad de pacientes incluidos en los grandes ensayos de nuevos anticoagulantes, el beneficio observado en cuanto a mortalidad total es más bien escaso. Es decir, que más allá de alcanzar una correcta anticoagulación no parece que mejorar las pautas antitrombóticas vaya a tener beneficios notables en cuanto a mortalidad.

Otros procedimientos, como actuar a nivel del remodelado, sí que podrían parecer más efectivos, al actuar sobre las dos causas más frecuentes de mortalidad: muerte súbita cardíaca y progresión de la insuficiencia cardíaca. No obstante, ARA-2, estatinas, ácidos omega-3 y otras terapias han sido testadas en diversos estudios siguiendo esta hipótesis (actuar de forma favorable sobre el remodelado auricular), y hasta el momento no se ha logrado demostrar un claro beneficio clínico ni pronóstico. Con todo ello, las recomendaciones actuales para mejorar la supervivencia en la fibrilación auricular siguen siendo el control de los factores de riesgo cardiovascular, un manejo correcto de la insuficiencia cardíaca y una pauta óptima antitrombótica.

---

## Referencia

Causes of Death and Influencing Factors in Patients With Atrial Fibrillation: A Competing Risk Analysis from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study

- Eloi Marijon, Jean-Yves Le Heuzey, Stuart Connolly, Sean Yang, Janice Pogue, Martina Brueckmann, John W. Eikelboom, Ellison Themeles, Michael D. Ezekowitz, Lars Wallentin and Salim Yusuf.
- doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.

## Web Cardiología hoy

Predictores de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular bajo una terapia correcta de anticoagulación

# Endocarditis infecciosa en niños con cardiopatías congénitas: incidencia y predictores de riesgo

Dr. Rafael Vidal Pérez

18 de octubre de 2013

Análisis poblacional para determinar la incidencia acumulada y los predictores de endocarditis infecciosa en niños (0-18 años) con enfermedades cardíacas congénitas (ECC) mediante el uso de la base de datos de ECC de Quebec que cubría el periodo de 1988 a 2010.

Los autores se basan en que las guías de la *American Heart Association* para la prevención de la endocarditis infecciosa (EI) en 2007 redujeron los grupos de pacientes con enfermedades cardíacas congénitas (ECC) en los cuales la profilaxis antibiótica estaba indicada. La evidencia en la que basan las actuaciones sobre pacientes con ECC es limitada. Por lo que los autores intentaron determinar el riesgo de EI en niños con ECC.

La metodología planteada fue una análisis basados en poblaciones para determinar la incidencia acumulada y los predictores de EI en niños (0-18 años) con ECC mediante el uso de la base de datos de ECC de Quebec donde se recogieron los datos desde 1988 a 2010.

Los resultados comunicados fueron los siguientes: en 47.518 niños con ECC seguidos por un periodo de 45.8109 paciente-años, se observaron 185 casos de EI. La incidencia acumulada se estimó en el subgrupo de 34.729 niños con ECC seguidos desde el nacimiento, en los cuales el riesgo de EI hasta los 18 años de edad fue de 6,1/1000 niños (intervalo de confianza 95%: 5,0-7,5). En un análisis de casos-contrroles anidado, las siguientes lesiones dentro de las ECC se consideraron como de mayor riesgo para EI comparando como referencia respecto a los defectos septales auriculares (razón de tasas ajustada; intervalo de confianza 95%): ECC cianóticas (6,44; 3,95-10,50), defectos del canal aurículoventricular (o de los cojinetes endocárdicos) (5,47; 2,89-10,36), lesiones del corazón izquierdo (1,88; 1,01-3,49). La cirugía cardíaca en los 6 meses previos (5,34; 2,49-11,43) y una edad menor de 3 años (3,53; 2,51-4,96; referencia, edades 6-18) también conferían un riesgo elevado para EI.

Los autores concluyeron que habían documentado en una cohorte de niños con ECC, basándose en una gran base poblacional, la incidencia acumulada de EI y factores

asociados; y afirman que estos hallazgos ayudan a identificar grupos de pacientes que estarían expuestos a un mayor riesgo para desarrollar EI.

## Comentario

Las ECC representan una condición cardíaca que predispone al desarrollo de EI y su prevalencia está aumentando. La mejoría en la supervivencia de los pacientes con ECC, en particular en aquellos con defectos importantes, tiene implicaciones en el tamaño de esta población y en los tipos de lesiones dentro de las ECC entre los pacientes en riesgo para EI. Además, el uso de materiales protésicos para corregir o paliar las lesiones por ECC pone a estos pacientes en un mayor riesgo para EI.

En los países desarrollados las ECC son la afectación cardíaca más prevalente en niños que subyace en los casos de EI. Sin embargo, el riesgo de EI en cohortes de niños con ECC basadas en poblaciones nunca ha sido comunicado, y la identificación de las lesiones por ECC que suponen un mayor riesgo de EI se ha basado principalmente en informes basados en series de casos. Por tanto, la comparación del riesgo de EI entre condiciones cardíacas debe ser considerada como importante para el desarrollo de unas guías para la prevención de la EI.

Una de las fortalezas del estudio es que el basarse en observaciones poblacionales se puede construir una gran cohorte de pacientes con ECC y dentro de dicha fortaleza están sus limitaciones, ya que es subsidiario de errores en la clasificación así como de falta de información clínica (no es fácil crear factores de riesgo homogéneos), lo que va a limitar la validez y la generalización de los hallazgos.

Uno de los principales hallazgos es que algunas de las lesiones por ECC que se excluyeron de las recomendaciones para profilaxis de EI podrían entrañar riesgo y no están incluidas en dichas recomendaciones. Así hubo riesgo alto de EI como era de esperar en las ECC cianóticas y en la cirugía cardíaca en los seis meses previos que si incluyen guías pero también en condiciones como defectos del canal aurículoventricular o lesiones del corazón izquierdo, no incluidas por dichas guías de prevención como de alto riesgo.

En un [editorial](#) acompañante al artículo, Barbara J.M. Mulder, afirma que en base a estudios como este, una futura revisión de las guías de prevención de EI conducirá a recomendaciones que se basen en datos mucho más robustos y con una sustancial evidencia.

---

## Referencia

Infective Endocarditis in Children With Congenital Heart Disease. Cumulative Incidence and Predictors

- Dinela Rushani, Jay S. Kaufman, Raluca Ionescu-Iltu, Andrew S. Mackie, Louise Pilote, Judith Therrien, Ariane J. Marelli.
- Circulation. 2013; 128:1412-1419.

## Web Cardiología hoy

Endocarditis infecciosa en niños con cardiopatías congénitas: incidencia y predictores de riesgo

# TRC y QRS: ¿estrecho también vale?

Dra. Ana Rodríguez-Argüeso

21 de octubre de 2013

A pesar de los avances en cardiología, la insuficiencia cardiaca persiste como causa común de muerte y morbilidad. De acuerdo con las guías actuales, la terapia de resincronización cardiaca (TRC) estaría indicada en pacientes tratados con la terapia óptima recomendada, que presentan síntomas de grado moderado o severo, disfunción ventricular y un QRS  $>120$ ms.

Estudios unicéntricos han sugerido que los criterios de disincronía basados en medidas ecocardiográficas pueden identificar pacientes que podrían beneficiarse de la TRC, lo cual ha llevado al uso frecuente de esta terapia fuera de indicación en pacientes con un QRS estrecho.

Con el propósito de esclarecer el efecto real del impacto de dicha terapia en este tipo de pacientes, se diseñó el *Echo CRT Study*. Para ello se reclutaron desde 115 centros de distintos continentes, pacientes con CF III-IV de la NYHA, FEVI  $\leq 35\%$ , indicación estándar de desfibrilador implantable, tratamiento médico estable y óptimo, QRS  $<130$ ms, DTDVI  $\geq 50$ mm y evidencia ecocardiográfica de asincronía ventricular. Todos los pacientes fueron sometidos a la colocación de un dispositivo DAI-TRC, con cables en cavidades derechas y ventrículo izquierdo. Tras el implante exitoso se procedió a la randomización 1:1, activando la TRC en el grupo intervenido y dejando en modo 'off' a los controles. En total se incluyeron 809 pacientes: 404 en modo ON y 405 en modo OFF, manteniendo la terapia de DAI activada en ambos grupos. El seguimiento se inició en agosto del 2008, debiéndose detener de forma prematura en marzo del 2013 por indicación del comité ejecutivo en base a los datos independientes y la monitorización de seguridad, que demostraban indicios de futilidad del estudio y daño potencial.

En el análisis estadístico prematuro no se obtuvo significación en cuanto al end point primario, compuesto por fallecimiento de cualquier causa y primera hospitalización por insuficiencia cardiaca. Si bien, los resultados en cuanto a muerte por evento cardiovascular como end point secundario mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. El análisis realizado posteriormente para dilucidar la causa de dichas diferencias, mostró un ligero incremento de mortalidad relacionado

con la insuficiencia cardiaca, paralelo a un aumento de hospitalizaciones por dicha causa que no alcanzaban la significación. En cuanto a los eventos adversos que podrían haber supuesto un exceso de riesgo tras la implantación, únicamente reportan una 'p' significativa aquellos relacionados con el propio dispositivo de DAI-TRC (dislocación de cables; del marcapasos, del DAI...).

En conclusión, se investigó el beneficio potencial de la terapia de resincronización en presencia de insuficiencia cardiaca y con un QRS <130 ms. Tras comparar los controles con aquellos sometidos a dicha terapia se comprobó que la TRC no reducía la tasa de muerte por cualquier causa u hospitalización por fallo cardiaco e incluso podía aumentar la mortalidad en este tipo de pacientes.

## Comentario

Las guías actuales no recogen este supuesto clínico entre sus indicaciones de TRC a pesar de que en ocasiones se han extrapolado sus beneficios, siendo implantada '*off label*' en pacientes que no cumplían todos los criterios. El exceso de riesgo constatado en el *Echo CRT Study* nos recuerda que la implantación de cables en la cavidad izquierda y el impacto en la evolución posterior, no están exentos de riesgo. Por tanto, aunque este estudio no estaba diseñado para explicar la posible iatrogenia asociada al uso inapropiado de la terapia, podría servir de base sobre la que asentar futuros estudios y restringir el uso de la terapia fuera de indicación.

---

## Referencia

[Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure With a Narrow QRS Complex](#)

- Frank Ruschitzka, William T. Abraham, Jagmeet P. Singh, Jeroen J. Bax, Jeffrey S. Borer, Josep Brugada, Kenneth Dickstein, Ian Ford, John Gorcsan, III, Daniel Gras, Henry Krum, Peter Sogaard and Johannes Holzmeister, for the EchoCRT Study Group.
- N Engl J Med 2013; 369:1395-1405.

## Web Cardiología hoy

[TRC y QRS: ¿estrecho también vale?](#)

# ¿La hipoglucemia aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares? Datos del ensayo clínico ORIGIN

Dr. Lorenzo Fácila Rubio

23 de octubre de 2013

Subanálisis del estudio ORIGIN (con insulina glargina en pacientes con disglucemia y alto riesgo CV) que analiza los episodios cardiovasculares acontecidos en los pacientes que presentan hipoglucemias.

La hipoglucemia provocada por la terapia de disminución de la glucosa se ha relacionado con eventos cardiovasculares (CV). El ensayo clínico ORIGIN ofrece una oportunidad para evaluar más a fondo esta relación.

Un total de 12.537 participantes con disglucemia y alto riesgo CV fueron asignados al azar a insulina glargina basal para intentar conseguir una glucosa en ayunas de  $\leq 5,3$  mmol/L (95 mg / dl) o a tratamiento glucémico estándar. La hipoglucemia no grave se definió como síntomas con glucosa  $\leq 54$  mg/dl y la hipoglucemia grave como necesidad de asistencia médica o glucosa  $\leq 36$  mg/dl.

Los episodios analizados fueron: (i) el compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus, (ii) mortalidad global, (iii) mortalidad CV; y (iv) la muerte arritmica. Los *hazard ratios* se estimaron antes y después del ajuste para hipoglucemia mediante el modelo de *propensity score*. Durante una mediana de seguimiento de 6,2 años (IQR: 5,8 a 6,7), los episodios hipoglucémicos no graves se produjeron en el 41,7 y el 14,4 % en el brazo de glargina y los participantes del grupo estándar, respectivamente, mientras que los episodios severos ocurrieron en 5,7 y 1,8%, respectivamente. La hipoglucemia no grave no se asoció con ningún episodio tras el ajuste. Por el contrario, la hipoglucemia grave se asoció con un mayor riesgo para el episodio primario (HR: 1,58, IC 95%: 1,24 a 2,2, P 0,001), mortalidad (HR: 1,74, IC del 95%: 1,39 a 2,19, P 0,001), muerte cardiovascular (HR: 1,71, IC 95%: 1,27 a 2,30, P 0,001) y muerte arritmica (HR: 1,77, IC del 95%: 1,17 a 2,67, p = 0,007). Se observaron resultados similares para la hipoglucemia nocturna grave en cuanto al objetivo primario y mortalidad. El riesgo de hipoglucemia grave en los cuatro objetivos analizados fue mayor con el tratamiento estándar que con insulina glargina.



Los autores concluyen que una hipoglucemia grave se asocia con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares en personas con alto riesgo CV y disglucemia. Aunque el riesgo hipoglucemia grave y no grave se asoció más al brazo de insulina glargina versus tratamiento estándar, el riesgo relativo de aparición de episodios CV con hipoglucemia fue inferior con insulina glargina que en el grupo de terapia de control de la glucemia estándar.

## Comentario

Uno de los problemas principales del tratamiento de la diabetes son clásicamente la seguridad de los fármacos utilizados para ello y, por otro lado, los episodios de hipoglucemia. Clásicamente es conocido que la aparición de hipoglucemia en el paciente de riesgo CV produce alteraciones que incrementan el riesgo de arritmias y muerte. Así se ha relacionado la hipoglucemia con alargamiento del intervalo QT, facilitando la aparición de arritmias ventriculares, isquemia silente o infartos provocados por el estímulo catecolaminérgico y el aumento de la frecuencia cardíaca. Todo ello puede explicar por qué los tratamientos basados en una terapia intensiva al producir mayor incidencia de hipoglucemia no reducen o incrementan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en este estudio la insulina glargina como tratamiento para obtener una reducción intensiva de la glucemia, a pesar que provocó más episodios de hipoglucemia grave, estos se relacionaron con menores episodios cardiovasculares que los provocados por las hipoglucemias del tratamiento estándar (basados en antidiabéticos orales y otras medidas no insulínicas).

A pesar que la insulina posee efectos perjudiciales como el incremento de peso, incremento de la arteriosclerosis y de la resistencia insulínica, en los últimos años se han demostrado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, como mejoría de la función endotelial, efectos antiplaquetarios, hemodinámicos, etc; que podrían explicar un efecto beneficioso y protector hacia la hipoglucemia con respecto al resto de tratamientos, además de que el tratamiento de hipoglucemia provocada por insulina es más sencillo que la producida por algunos hipoglucemiantes (sulfonilureas, por ejemplo).

---

## Referencia

Does Hypoglycaemia Increase the Risk of Cardiovascular Events? A Report from the ORIGIN Trial

- The ORIGIN Trial Investigators.
- Eur Heart J (2013) doi: 10.1093/eurheartj/ehz332.

## Web Cardiología hoy

¿La hipoglucemia aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares? Datos del ensayo clínico ORIGIN

# Influencia del lugar de acceso vascular en la angioplastia primaria

Dr. Rafael Vidal Pérez

25 de octubre de 2013

Estudio que evalúa la influencia del lugar de acceso vascular en la mortalidad a 30 días y a un año en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Los autores parten de que se ha prestado poca atención al efecto en la mortalidad que la vía de acceso vascular produce tras una intervención coronaria percutánea, aun cuando hay cada vez más evidencia de que la vía radial aporta un beneficio mucho mayor que el acceso femoral en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El objetivo planteado por este estudio fue evaluar la influencia del lugar de acceso vascular en la mortalidad a 30 días y a un año en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

La metodología empleada fue la siguiente: se incluyó en el estudio a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST a los que se practicó una angioplastia primaria en dos hospitales de Galicia entre 2008 y 2010. Se aplicaron dos modelos de regresión multivariable para cada resultado de mortalidad (a 30 días y a un año). La única diferencia entre estos modelos fue la inclusión o exclusión del lugar de acceso vascular (femoral o radial). Para cada uno de los cuatro modelos, se calculó la prueba de *Hosmer-Lemeshow* y el índice C. También se evaluó la interacción entre la inestabilidad hemodinámica y el acceso vascular para la mortalidad.

Los resultados comunicados por este grupo fueron los siguientes, se incluyeron 1.461 pacientes con una media de edad de 64 años. En el 86% se utilizó un acceso vascular radial y en el 7,4% había inestabilidad hemodinámica. La mortalidad por cualquier causa fue del 6,8% (100/1.461) a los 30 días y del 9,3% (136/1.461) a un año. El lugar de acceso vascular sigue a la inestabilidad hemodinámica y a la edad en cuanto al efecto en el riesgo de mortalidad (mortalidad a 30 días, *odds ratio* = 5,20; intervalo de confianza del 95%, 2,80-9,66). Se produce un efecto similar en la mortalidad a un año.

El índice C mejora ligeramente con la inclusión del lugar de acceso vascular, aunque sin alcanzar significación estadística.

Los autores concluyen ante estos resultados que la vía de acceso vascular debería tenerse en cuenta en los modelos de predicción de la mortalidad tras una intervención coronaria percutánea primaria.

## Comentario

La predicción del riesgo de muerte después de una ICP en pacientes con infarto de miocardio ha sido motivo de preocupación para los cardiólogos intervencionistas. En los últimos años se han desarrollado múltiples escalas de riesgo (TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, NCDR, EuroHeart-PCI), aunque las variables incluidas no son las mismas en todas las escalas. La mayoría de ellas incluyen las dos variables que muestran mayor asociación con la mortalidad: la inestabilidad hemodinámica y la edad. En estudios recientes, incluido un metaanálisis, se ha demostrado que el acceso vascular es una variable clave para el éxito del resultado tras la ICP, de tal manera que la vía de acceso radial reduce la mortalidad en aproximadamente un 50%

Estamos ante un estudio interesante desde el punto de vista clínico ya que muestra los resultados en un contexto de práctica clínica diaria, pero ahí también encontramos las debilidades del estudio, el grupo de femoral es muy escaso (14%), y como afirman puede que haya un sesgo de selección ya que la tendencia es a realizar en todos los pacientes de primera opción dicha vía en estos centros, y muchas veces la vía femoral es la del paciente en mal estado, en estado de hipoperfusión, edema agudo de pulmón... de hecho la inestabilidad hemodinámica disminuye en cuanto pronóstico negativo tanto a 30 días como al año al incluir la vía de acceso, lo que claramente apunta a colinealidad entre las variables. El paciente femoral sería inestable hemodinámicamente en muchos casos.

La potencia estadística puede ser insuficiente en el estudio por la distribución no homogénea entre grupos (n=108 para femoral) y de hecho al comparar los modelos con el estadístico C no se observan diferencias significativas entre ellos, con lo que las conclusiones del estudio pierden, siendo estrictos, contundencia.

Es un estudio interesante que puede llevar a realizar estudios posteriores en la misma línea, aunque de difícil realización en centros españoles ya que la vía radial está empezando a ser la mayoritaria.

---

## Referencia

Acceso radial frente a femoral después de una intervención coronaria percutánea en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Resultados de mortalidad a 30 días y a un año

- Alberto Ruano-Ravina, Guillermo Aldama-López, Belén Cid-Álvarez, Pablo Piñón-Esteban, Diego López-Otero, Ramón Calviño-Santos, Raymundo Ocaranza-Sánchez, Nicolás Vázquez-González, Ramiro Trillo-Nouche y Estrella López-Pardo.
- Rev Esp Cardiol. 2013;66:871-8.

## Web Cardiología hoy

Influencia del lugar de acceso vascular en la angioplastia primaria

# Complicaciones tromboembólicas tras la cardioversión de fibrilación auricular aguda

Dr. Guillermo Isasti Aizpurua

28 de octubre de 2013

El objetivo del presente estudio es explorar la incidencia y factores de riesgo de las complicaciones tromboembólicas tras la cardioversión de la fibrilación auricular aguda.

El tratamiento anticoagulante está recomendado actualmente tras la cardioversión de una fibrilación auricular aguda en pacientes con factores de riesgo para ictus, pero la implantación de las guías de práctica clínica ha sido lenta.

Se realizaron un total de 7.660 cardioversiones en 3.143 pacientes consecutivos con fibrilación auricular de duración menor a 48 h en tres hospitales. Para el análisis, se evaluaron las complicaciones embólicas durante 30 días tras 5.116 cardioversiones con éxito en 2.481 pacientes sin anticoagulación oral ni tratamiento con heparina periprocedimiento.

Hubo 38 (0,7%; IC 95% 0,5-1%) eventos tromboembólicos definidos (31 ictus) en los 30 días (mediana 2 días, media 4,6 días) tras la cardioversión. Además, 4 pacientes sufrieron accidentes isquémicos transitorios tras la cardioversión. La edad (OR 1,05; IC 95% 1,02-1,08), el sexo femenino (OR 2,1; IC 95% 1,1-4), la insuficiencia cardiaca (OR 2,9; IC 95% 1,1-7,2) y la diabetes (OR 2,3; IC 95% 1,1-4,9) fueron predictores independientes de evento embólico definido. El análisis por árboles de clasificación mostró que el riesgo tromboembólico mayor (9,8%) se observó en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes, mientras que los pacientes sin insuficiencia cardiaca y menores de 60 años presentaban el riesgo más bajo (0,2%).

Los autores concluyen que la incidencia de complicaciones tromboembólicas post cardioversión es alta en ciertos grupos de pacientes cuando no se usa anticoagulación tras la cardioversión en fibrilación auricular.

## Comentario

Se recomienda la anticoagulación durante tres semanas antes y cuatro semanas después de la cardioversión para pacientes con fibrilación auricular de duración indeterminada o mayor a 48 h. Sin embargo, los embolismos sistémicos podrían ocurrir también en arritmias de más corta duración pero la necesidad de anticoagulación en este contexto está menos clara. Actualmente la práctica de no anticoagular para cardiovertir fibrilaciones auriculares de menos de 48 h de duración está siendo cuestionada. Es por ello que los autores del presente estudio han decidido evaluar la incidencia y factores de riesgo de las complicaciones tromboembólicas tras la cardioversión de fibrilaciones auriculares agudas que no hayan recibido anticoagulación.

En general, los fenómenos embólicos en la cardioversión de la fibrilación auricular aguda que no reciben anticoagulación son bastante infrecuentes (menores al 1%). Sin embargo, en subgrupos de mayor edad, sexo femenino, insuficiencia cardíaca y diabetes el riesgo llega a ser sustancialmente mayor (aproximadamente el 10%). Curiosamente los mismos factores de riesgo que utilizamos en la predicción de riesgo de ictus en la fibrilación auricular crónica (escala de CHADS2 y CHA2DS2Vasc), son los que parecen también predecir los fenómenos embólicos en la cardioversión de la fibrilación auricular aguda.

Antes de 2010, tanto las guías europeas como americanas no tenían recomendaciones sólidas con respecto a la anticoagulación en la fibrilación auricular aguda. Sin embargo, a partir de esta fecha, las guías europeas se comenzaron a plantear esta cuestión y recomendaron la anticoagulación perioperatoria y a largo plazo en pacientes con factores de riesgo para ictus.

En conclusión, este estudio presenta la cohorte de pacientes multicéntrica retrospectiva más extensa publicada y que alerta sobre la inaceptable incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo tras la cardioversión de una fibrilación auricular aguda. Los autores apoyan las recomendaciones actuales de anticoagular a estos pacientes en el periprocedimiento seguido de una anticoagulación a largo plazo. Hoy en día, probablemente ningún comité ético aceptaría llevar a cabo un ensayo clínico sobre anticoagulación en este subgrupo de pacientes de alto riesgo, y en pacientes de bajo riesgo la muestra tendría que ser tan elevada (varios miles de cardioversiones) que no lo haría atractivo.

---

## Referencia

Thromboembolic Complications After Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation. The FinCV (Finnish CardioVersion) Study

- Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JEK.
- J Am Coll Cardiol 2013; 62:1187-1192.

## Web Cardiología hoy

Complicaciones tromboembólicas tras la cardioversión de fibrilación auricular aguda



# Tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular y el infarto de miocardio tras angioplastia

Dr. Vicente Montagud Balaguer

30 de octubre de 2013

Registro danés que evalúa el riesgo de eventos tromboticos y hemorrágicos en relación con múltiples regímenes de tratamiento antiagregante y anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular tras un infarto agudo de miocardio o una intervención coronaria percutánea.

La eficacia y seguridad de las diferentes estrategias de tratamiento antitrombótico en pacientes con más de una indicación no han sido resueltas. La anticoagulación oral es superior a los antiagregantes en la protección del ictus en la fibrilación auricular, mientras que la doble antiagregación está indicada tras un síndrome coronario agudo o una intervención coronaria percutánea. Así pues, aunque la denominada como triple terapia (anticoagulación más doble antiagregación) se recomienda para pacientes con fibrilación auricular tras un infarto de miocardio o una intervención coronaria percutánea, la evidencia para dicha recomendación procede de pequeños estudios observacionales, por lo que las guías americanas y europeas la categorizan con un nivel de evidencia 'C', y enfatizan en la necesidad de individualizar el tratamiento de cada paciente en virtud de su riesgo trombotico y hemorrágico. En este contexto se realiza este estudio, que analiza los datos procedentes de los registros poblacionales de Dinamarca con la hipótesis de que la combinación de la anticoagulación oral con un único fármaco antiagregante (aspirina o clopidogrel) es igual a la triple terapia en cuanto a protección tromboembólica, sangrado y muerte.

Mediante los registros poblacionales daneses se identificaron 12.165 pacientes con fibrilación auricular hospitalizados, entre 2001 y 2009, por infarto agudo de miocardio o para intervención coronaria percutánea. El 67% eran hombres y su edad media fue 75,6 años. Se estimó el riesgo de infarto de miocardio o muerte cardiovascular, ictus isquémico y sangrado mayor al año de seguimiento mediante modelos de regresión de Cox. Así pues, al año, 2.255 pacientes (18,5%) presentaron un infarto agudo de miocardio o muerte de causa cardiovascular, 680 (5,6%) un ictus isquémico y 769

(6,3%) un evento hemorrágico. Comparado con la triple terapia, no se encontró un incremento en el riesgo de eventos coronarios para el tratamiento con anticoagulación más clopidogrel (*hazard ratio* [HR] 0,69, intervalo de confianza [IC] 95%: 0,48 a 1,00), anticoagulación más aspirina (HR 0,96, IC 95%: 0,77 a 1,19) o aspirina y clopidogrel (HR: 1,17, IC 95%: 0,96 a 1,42), pero la combinación de aspirina y clopidogrel se asoció a un mayor riesgo de ictus isquémico (HR: 1,50, IC 95%: 1,03 a 2,20). Además, las combinaciones anticoagulación más aspirina y aspirina más clopidogrel se asociaron a una mayor mortalidad global (HR: 1,52, IC 95%: 1,17 a 1,99 y HR: 1,60, IC 95%: 1,25 a 2,05, respectivamente).

Comparado con la triple terapia, el riesgo hemorrágico no fue significativamente menor para la combinación de anticoagulación más clopidogrel (HR: 0,78, IC 95%: 0,55 a 1,12), aunque sí lo fue para las combinaciones de anticoagulación más aspirina y clopidogrel más aspirina (HR: 0,69, IC 95%: 0,53 a 0,90 y HR: 0,48, IC 95%: 0,38 a 0,61, respectivamente).

Los autores concluyen que en pacientes "de la vida real" con fibrilación auricular e indicación de tratamiento con múltiples fármacos antitrombóticos tras un infarto agudo de miocardio o una intervención coronaria percutánea, la combinación de anticoagulación oral más clopidogrel fue igual o superior en cuanto a protección de eventos tromboticos y desarrollo de complicaciones hemorrágicas que la triple terapia (anticoagulación más doble antiagregación).

## Comentario

Los datos de este análisis de los registros poblacionales daneses nos muestran que, en pacientes con fibrilación auricular, tras un infarto agudo de miocardio o una intervención coronaria percutánea, la combinación anticoagulación oral más clopidogrel es comparable con la denominada como triple terapia (anticoagulación más doble antiagregación) respecto a la prevención de eventos tromboembólicos (infarto agudo de miocardio, muerte cardiovascular e ictus isquémico) y al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Además, la mortalidad global fue similar entre estas dos estrategias, mientras que fue mayor para las combinaciones anticoagulación más aspirina y doble antiagregación.

Dado que no se encontró beneficio adicional a añadir la aspirina al tratamiento con anticoagulación más clopidogrel, se ponen en duda las actuales recomendaciones a favor de la triple terapia en este grupo poblacional. Además, los resultados de este

trabajo son concordantes con los del recientemente publicado WOEST(1), estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que analiza el tratamiento antitrombótico óptimo en pacientes con anticoagulación oral y stent coronario, comparando la triple terapia frente a anticoagulación oral más clopidogrel, y en el que se encontró una protección similar frente a eventos tromboembólicos para ambas estrategias, con una menor mortalidad en el grupo de anticoagulación más clopidogrel. Así pues, mientras esperamos más datos procedentes de otros trabajos, parecen reducirse las evidencias a favor de añadir aspirina al tratamiento con anticoagulación oral y clopidogrel en este grupo de pacientes.

Mientras que las fortalezas de este trabajo radican en el gran tamaño muestral y que se analizara lo que sucede en los pacientes de la 'vida real', también presenta una serie de limitaciones, sobre todo las inherentes a los estudios observacionales. Así, dado que los pacientes no han sido seleccionados para las diferentes estrategias de tratamiento de forma aleatoria, es posible que existan sesgos de selección que los distribuyan entre dichas estrategias en función de su gravedad, seleccionando aquellos con peor perfil clínico para las menos agresivas, como parece indicar el hecho de que la mortalidad global sea mayor en el grupo de los pacientes con doble antiagregación y anticoagulación con aspirina. Por tanto, es mandatoria la realización de grandes estudios aleatorizados multicéntricos para confirmar estos hallazgos e incrementar el grado de recomendación actual procedente de las guías de práctica clínica.

---

## Referencia

[Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention](#)

- Morten Lamberts, Gunnar H. Gislason, Jonas Bjerring Olesen, Søren Lund Kristensen, Anne-Marie Schjerning Olsen, Anders Mikkelsen, Christine Benn Christensen, Gregory Y. H. Lip, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Morten Lock Hansen.
- J Am Coll Cardiol. 2013; 62(11):981-989.

## Web Cardiología hoy

[Tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular y el infarto de miocardio tras angioplastia](#)

# Créditos

Los artículos que conforman esta recopilación han sido extraídos de las siguientes publicaciones:

- Alimentary Pharmacology and Therapeutics
- [Annals of Internal Medicine](#)
- [British Medical Journal](#)
- [Circulation](#)
- [European Heart Journal](#)
- [Heart](#)
- [JACC Cardiovascular Imaging](#)
- [JACC Heart Failure](#)
- [Journal of Cardiac Failure](#)
- [Journal of the American College of Cardiology](#)
- [Journal of the American Heart Association](#)
- [Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery](#)
- [International Journal of Cardiology](#)
- [Revista Española de Cardiología](#)
- [The American Journal of Cardiology](#)
- [The American Journal of Medicine](#)
- [The Journal of the American Medical Association](#)
- [The Lancet](#)
- [The New England Journal of Medicine](#)

# Listado de recursos disponibles en la Web de la SEC

- [Curso online 'Habilidades en Cardiología'](#)
- [Directos online y Webinars](#)
- [Guías de Práctica Clínica](#)
- [Liga de los Casos Clínicos](#)
- [Cursos Casa del Corazón](#)
- [Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares](#)
- [Ofertas de Trabajo](#)
- [Revista Española de Cardiología](#)
- [Becas y Premios](#)
- [Secciones Científicas](#)
- [YouTube SEC](#)
- [Twitter SEC](#)
- [Linkedin SEC](#)
- [Facebook SEC](#)
- [Flickr SEC](#)

Para leer más artículos, entra en el blog [Cardiología hoy](#)

Para colaborar con la Web de la SEC, accede a nuestro [formulario](#)

Un proyecto de:



Con la colaboración de:

