



# Actualidad en INSUFICIENCIA CARDIACA

Segunda edición, abril 2012

## Sumario

p.2 Revisión del contenido en los últimos congresos

Invierno 2012: etapa de consolidación de avances

*Dr. Esteban López de Sá y Areses*

p.4 Actualización en guías de práctica clínica

Implementación de las guías de práctica clínica: ¿qué nos aporta el IMPROVE HF?

*Dra. Marisa Crespo Leiro*

p.6 Últimas evidencias científicas

Nuevos fármacos y nuevas indicaciones en IC

*Dr. Félix Pérez-Villa*

p.7 Un relevante caso clínico

Importancia de la evaluación familiar en una paciente trasplantada

*Dr. Pablo García-Pavía*

p.8 Enlaces de interés

Insuficiencia cardiaca en Twitter

Agenda de actividades: mayo- septiembre 2012



## EDITORIAL

### Unidades de IC y más... En busca de la calidad y eficiencia

*Dr. Alfonso Castro Beiras*

DIRECTOR DEL ÁREA DEL CORAZÓN DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE A CORUÑA (CHUAC)

#### La insuficiencia cardiaca es una afectación grave, frecuente y con consumo de grandes recursos sanitarios

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad grave, tiene una mortalidad del 50% a los cinco años del diagnóstico. Causa más del 5% de las hospitalizaciones en España y se calcula que consume el 2% del gasto sanitario. La IC representa la tercera causa de ingreso en los hospitales del SNS, tras el parto y los trastornos respiratorios.

En los últimos años se ha avanzado en mejores tratamientos y cuidados que se traducen en un incremento de la supervivencia de la IC, mejoras en la calidad de vida y disminución del número de hospitalizaciones.

Para abordar un problema sanitario de tal magnitud y complejidad y trasladar estas mejoras a la población es necesaria la introducción de modelos de organización de la actividad sanitaria que permitan llevar estas mejoras a los pacientes para que les sean útiles. Con este fin han surgido las Unidades de Insuficiencia Cardiaca (UIC) y los programas de atención integrada de pacientes con IC.

#### Las Unidades de Insuficiencia Cardiaca

Podemos definir una unidad de IC como una unidad asistencial con profesionales sanitarios que ofrecen una asistencia que debe cumplir unos requisitos específicos funcionales, estructurales y organizativos para garantizar la atención en condiciones de calidad, seguridad y eficiencia adecuadas para pacientes con IC.

En éstas debe existir un responsable, unos recursos huma-

nos, así como demás elementos estructurales definidos como espacio físico, instrumentos médicos, sistemas de información que permitan la utilización indicadores de proceso y resultados. Estas unidades deben disponer de cartera de servicios y definición de su actuación, sea ésta para atender pacientes con carácter finalista o intermedio, en ocasiones compartido. Una vez solucionado el motivo de su actuación, el paciente pasa a otras unidades o atención primaria que es donde tiene asiento la mayor parte de los pacientes con IC.

En España se ha desarrollado la implantación de unidades de IC por iniciativas de los profesionales, especialmente cardiólogos, y existe un amplio espectro en cuanto a dotación y objetivos. De manera muy esquemática podemos decir que unas se nuclearon en torno al trasplante cardiaco, y otras buscaron como principal objetivo la mejora de la atención y la continuidad asistencial en conexión en mayor o menor grado con la atención primaria. Entre estos dos estereotipos existen otras maneras de organizarse dependiendo de circunstancias locales

El trabajo de la Dra. Zamora y el Dr. Lupón (1) del año 2007 puso de manifiesto la escasez y poca dotación de personal y demás necesidades de estas unidades y el estudio MOSAIC (Mapa Organización Sanitaria Atención Insuficiencia Cardiaca), cuyos datos tendremos en breve, nos dará una visión más actualizada. En el documento de Estándares y Recomendaciones de las Unidades del Área del Corazón (UAAC) del MSCyPS 2011 se recogen los aspectos estructurales y organizativos y quizás sea un

buen punto de partida para dar un nuevo impulso a la atención de la IC en nuestro país.

#### Y más... Programas de atención integral de la IC

La IC ha estado centrada en los hospitales debido a la necesaria atención de los episodios de descompensación. El cambio que se necesita es pasar de una atención centrada en episodios a otra que garantice la continuidad asistencial. Esto implica la superación por parte de las distintas unidades de los límites estrictos del hospital para integrarse en una red articulada en torno al proceso IC, de manera que garantice un continuum asistencial que abarca el autocuidado, el domicilio del paciente, los recursos sociales y socio sanitarios, atención primaria, y a otros hospitales de distinta complejidad. Las unidades de IC serán sobre las que pivoten estos programas. Estos programas requieren de una participación de los profesionales involucrados de atención especializada y primaria, la enfermería y la administración ejemplos de ellos son PROMICAS (A Coruña), ITERA (Barcelona), PROMIC (Vizcaya), entre otros.

Una consideración final importante es la relacionada con el conocimiento y su acreditación. Es probable que haya llegado el momento de la acreditación de Unidades y de los profesionales cardiólogos y enfermeras que se dediquen a estos pacientes. El modelo seguido por otras áreas del conocimiento de la cardiología dentro de la SEC puede servir de guía para este desarrollo. ■

1) Elisabet Zamora y Josep Lupón  
Rev Esp Cardiol. 2007;60(8):874-7

# Revisión del contenido EN LOS ÚLTIMOS CONGRESOS



Dr. Esteban López de Sá y Areses

JEFE DE SECCIÓN DE LA  
UNIDAD DE CUIDADOS AGUDOS  
CARDIOLÓGICOS  
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ,  
MADRID

## Referencias

- Rosignol P, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients alter myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation*. 2012; 125: 271-9.
- European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000597/human\\_med\\_000995.js&p&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000597/human_med_000995.js&p&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true)
- Homma S, Thompson JLP. Results of the Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF) trial. International Stroke Conference 2012; February 3, 2012. New Orleans, LA. Abstract LB 12-4372.
- Cohn WE. Tetherless mechanical support – New generation of TETS. Society of Thoracic Surgeons 2012 Annual Meeting; January 28, 2012; Ft Lauderdale, FL.
- Kodali SK, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012 Mar 26.
- Perin EC, et al. Effect of Transendocardial Delivery of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells on Functional Capacity, Left Ventricular Function, and Perfusion in Chronic Heart Failure: The FOCUS-CCTRN Trial. *JAMA*. 2012 Mar 24.

## Invierno 2012: etapa de consolidación de avances

En la presente revisión se analizan las novedades comunicadas sobre insuficiencia cardiaca en los últimos congresos de cardiología, tales como el TCT 2011 (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics), AHA 2011 (American Heart Association), CVCT 2011 (Cardiovascular Clinical Trialists Forum), STS 2012 (Society of Thoracic Surgeons), CRT 2012 (Cardiovascular Research Technologies), y ACC 2012 (American College of Cardiology), entre otros.

### 1. Biomarcadores

En la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca se involucran múltiples factores. En los últimos años se han detectado un gran número de biomarcadores asociados a diferentes mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca, pero todavía se desconoce su utilidad clínica y solamente los **péptidos natriuréticos**, han generado suficiente evidencia para traspasar el ámbito experimental. Entre los biomarcadores más estudiados, los que se asocian a un estado proinflamatorio y al metabolismo del colágeno parece que pueden guardar una relación con el pronóstico. En diversos trabajos comunicados en los últimos congresos **se ha verificado que los tratamientos con utilidad demostrada en la insuficiencia cardiaca, como los betabloqueantes y los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona son capaces de actuar modulando la expresión de citocinas**, lo que sugiere una posible función de estas moléculas en la terapia de la insuficiencia cardiaca. Cada vez va tomado más cuerpo la propuesta de que la inves-

tigación clínica precoz, previamente a los estudios de eficacia clínica, debe centrarse en los **niveles de estos biomarcadores proinflamatorios y del metabolismo del colágeno como objetivo terapéutico**. Los numerosos fracasos clínicos que ha habido con muchos fármacos que fisiopatológicamente parecían innovadores en el manejo de la insuficiencia cardiaca, frecuentemente tampoco fueron efectivos en la modificación de estos biomarcadores.

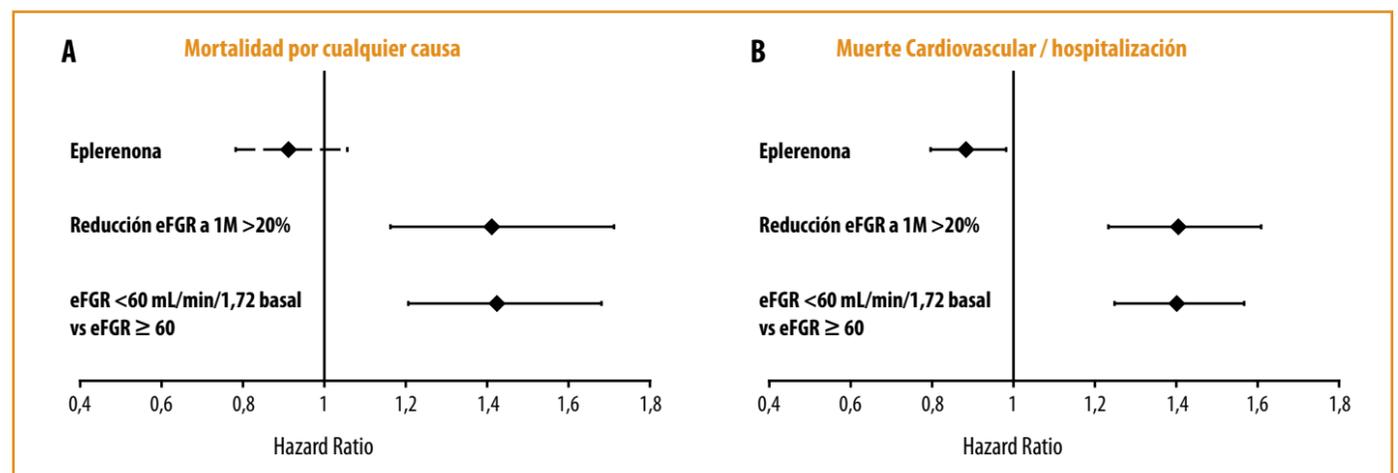
### 2. Tratamiento farmacológico

Desgraciadamente, no siempre es posible tener información sobre resultados de estudios capaces de cambiar la práctica clínica. **En la edición anterior de esta serie de resúmenes, se presentaron el estudio EMPHASIS con eplerenona y el SHIFT con ivabradina que con toda seguridad modificarán las recomendaciones de las guías de práctica clínica**. Sin embargo, en este periodo se ha podido perfilar el efecto de estos fármacos en poblaciones de mayor riesgo de complicaciones y algunos subgrupos de pacientes donde se obtiene un mayor beneficio. Una de las poblaciones de pacientes con insuficiencia cardiaca que en general son infratratadas con antialdosterónicos son aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y cierto grado de insuficiencia renal. Recientemente se ha comunicado un subanálisis del estudio EPHEBUS, donde se pudo observar que en pacientes con disfunción sistólica postinfarto, **la adición de eplerenona mejoró el pronóstico, también en los pacientes que presentaban una reducción moderada del filtrado glomerular**.

Todo ello a pesar de que en el grupo tratado con eplerenona, al inicio del tratamiento, se produce una reducción ligeramente superior del filtrado glomerular en comparación con el placebo (1). Con respecto a ivabradina, las novedades no se han ofrecido en ninguno de los congresos citados. En el informe de la EMA (European Medicines Agency) sobre la indicación de ivabradina en el manejo de la insuficiencia cardiaca, se ha podido conocer los datos de un análisis preestablecido del ensayo SHIFT, a cuyos datos ha tenido acceso la agencia. En ellos se puede ver que en el **subgrupo de pacientes cuya frecuencia cardiaca basal estaba por encima de 75 lpm, ivabradina redujo el riesgo de muerte cardiovascular en un 17% (p=0,017) y de muerte total también en un 17% (p=0,01)**. Estos resultados se comunicarán oficialmente en el futuro Heart Failure Congress 2012 (2).

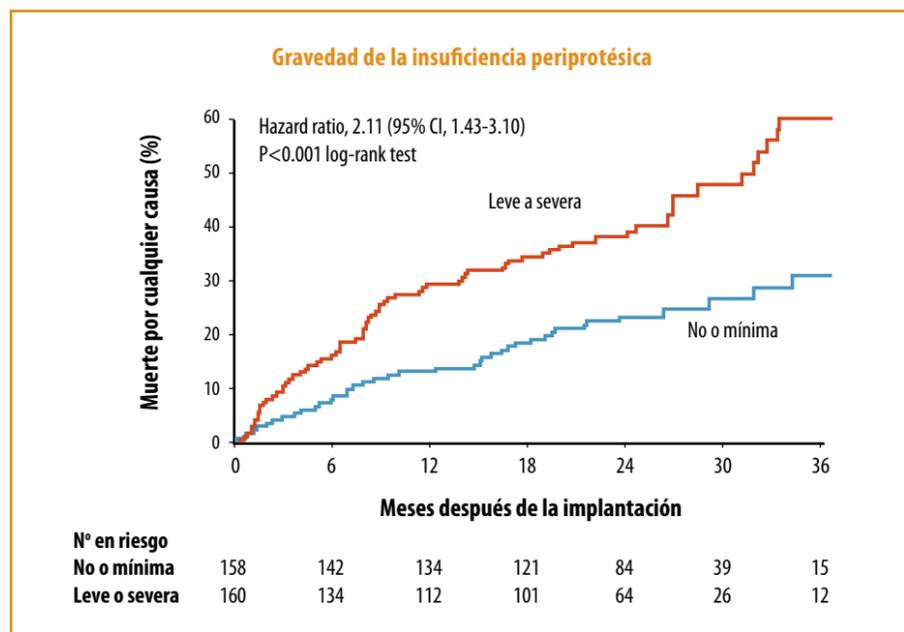
Todavía no está aclarada la duda existente sobre la posible utilidad de la **anticoagulación en pacientes con fracción de eyección baja, para la prevención del ictus**. Recientemente se han comunicado los resultados del estudio WARCEF, que es el estudio más importante hasta la fecha comparando **warfarina frente a aspirina** en la prevención de muertes y accidentes cerebrovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal. Se incluyeron 2.305 pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI ≤ 35% en ritmo sinusal seguidos durante un máximo de seis años. **La combinación de muerte o accidente cerebrovascular, se produjo en el 7,5% en los pacientes asignados a warfarina y 7,9% en los asignados a la aspirina (NS)** (3).

Figura 1: Efecto de eplerenona sobre el pronóstico en el estudio EPHEBUS y su relación con la función renal basal y el deterioro de la misma en el primer mes.

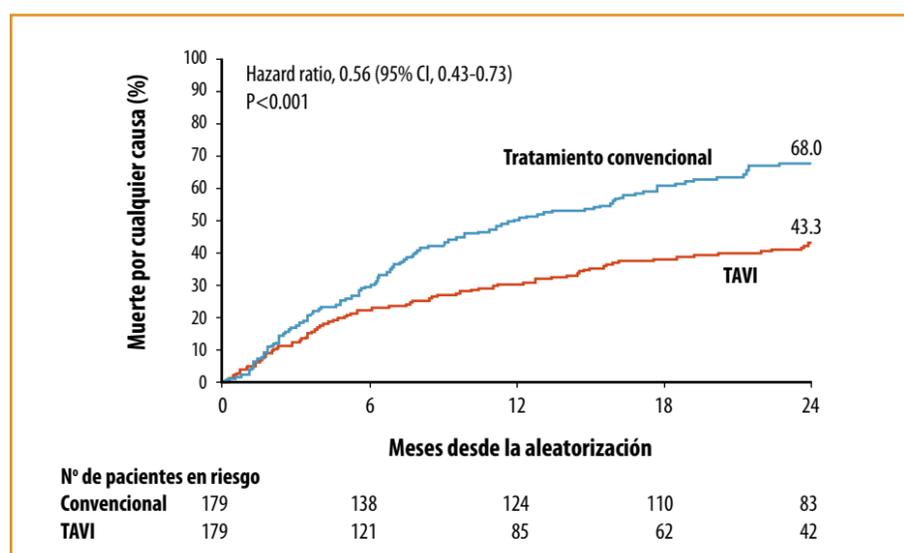


eFGR = Filtrado glomerular estimado; M = Mes.

**Figura 2.** Relación de la insuficiencia aórtica periprotésica con la mortalidad por cualquier causa en el reemplazo valvular transcáteter del estudio PARTNER A.



**Figura 3.** Mortalidad por cualquier causa a 2 años en el estudio PARTNER B entre los pacientes tratados convencionalmente y los que les fue implantada una prótesis aórtica transcáteter.



TAVI = implante protésico transaórtico

### 3. Dispositivos

En la actualidad, aunque existen pacientes con asistencias ventriculares como terapia de destino que han sobrevivido más de 5 años sin problemas, el 70% de los que sobreviven más de un año han sufrido alguna infección. En la reunión anual del STS 2012 se han presentado avances en este campo, donde los ingenieros han conseguido crear un ventrículo totalmente implantable que no tiene los cables o conductos que atraviesen la piel utilizando la nueva generación de la tecnología inalámbrica de transferencia. Los intentos previos habían fracasado, pero actualmente mediante el denominado acoplamiento resonante con el sistema WiTricity sobre el HeartMate II parece factible, al igual que con las nuevas plataformas HeartMate III y HeartMate X (4). Futuros ensayos valoraran si esta mejora disminuye la tasa de infecciones y no surgen nuevos problemas.

Con respecto a las prótesis aórticas percutáneas, se han presentado los resultados a 2 años en los pacientes operables de alto riesgo (PARTNER A) y de los pacientes inoperables (PARTNER

B) (5). En el PARTNER A los resultados de no inferioridad entre la prótesis percutánea y la cirugía se mantienen a los 2 años en cuanto a la mortalidad por cualquier causa. Pero la regurgitación periprotésica fue más frecuente en los pacientes sometidos a implantación percutánea y su presencia constituye un predictor de mortalidad tardía. En el PARTNER B, se demuestra que la reducción de la mortalidad y hospitalización, junto con la reducción de los síntomas de insuficiencia cardíaca continúan siendo menores con la implantación de las prótesis percutáneas que el tratamiento médico convencional. El riesgo se reduce a la mitad en el primer año y de la misma magnitud al año siguiente. Los pacientes asignados a tratamiento convencional que a partir del año fueron cruzados a tratamiento con implantación de prótesis percutánea, en el año siguiente, la mortalidad fue la mitad que la de aquellos pacientes que siguieron con tratamiento convencional.

Por otra parte, en el estudio STACCATO, la implantación transapical de prótesis aórticas

en pacientes susceptibles de cirugía convencional fue suspendido prematuramente debido a un incremento de complicaciones (mayor incidencia de "leak" paravalvular e ictus) en el grupo de implantación transapical.

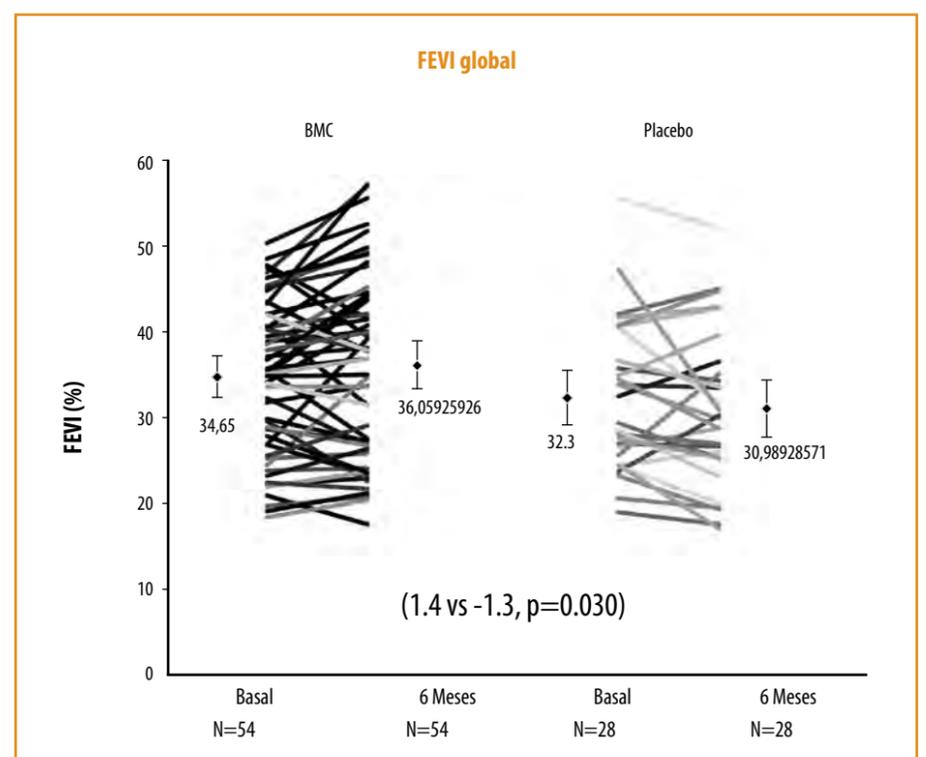
### 4. Terapia regenerativa

En ninguno de los congresos se han presentado trabajos definitivos, en cuanto a terapia regenerativa, pero se han producido datos relevantes sobre la metodología de implantación y los tipos celulares que parecen tener más posibilidades de éxito. En el congreso AHA 2011, se comunicaron los resultados de un pequeño estudio en pacientes con miocardiopatía isquémica sometidos a un trasplante autólogo de células madre cardíacas por vía intracoronaria. Las células madre cardíacas fueron obtenidas mediante cirugía cardíaca y se infundieron por vía intracoronaria 113 días, en promedio, después de la cirugía. En los 16 pacientes tratados, no se observaron efectos adversos aparentes y la FEVI se incrementó desde 30,3% basal a un 38,5% cuatro meses después de la infusión intracoronaria de células madre ( $p = 0,001$ ), con un incremento aún más pronunciado a un año. Entre los siete pacientes del grupo control, no hubo ningún cambio en la fracción de eyección. El tamaño del infarto, evaluado por RNM en siete pacientes, se redujo un 24% a los cuatro meses y un 30% en un año ( $p = 0,04$ ).

En el congreso del ACC 2012, se ha presentado el mayor estudio hasta la fecha de terapia celular con médula ósea autóloga

sobre pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico en el estudio FOCUS-CCTRN (6). Los investigadores explicaron que en un estudio piloto previo (FOCUS-IC) habían demostrado que la implantación transendocárdica de células de la médula ósea era factible y segura en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, pero este no permitía la evaluación sobre la eficacia por el pequeño tamaño de la muestra. En el ensayo presentado incluyeron 92 pacientes con enfermedad coronaria, FEVI <45%, angina de esfuerzo y/o insuficiencia cardíaca congestiva, con isquemia demostrada por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) no revascularizable. Fueron aleatorizados para la inyección transendocárdica de 100 millones de células de médula ósea obtenidas por aspiración o placebo (en una proporción de 2:1). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los tres criterios de valoración co-primarios evaluados a los seis meses (volumen telesistólico de VI, consumo máximo de oxígeno, o reversibilidad de la isquemia en el SPECT) (7). Sin embargo, un análisis exploratorio mostró una mejoría significativa en la FEVI, y el estudio también sugirió que la mejoría de la FEVI se correlacionaba con el número de células progenitoras (células CD34 + y CD133 +) en la médula ósea. Cada nivel de un 3% más de células CD34 se asoció con un aumento en promedio 3,0% de la FEVI. Por cada incremento de un 3% de células CD133 se asoció con un incremento promedio de 5,9% de la FEVI. █

**Figura 4.** Análisis exploratorio del efecto sobre la fracción de eyección de la liberación transendocárdica de células mononucleares de médula ósea autóloga en el estudio FOCUS-CCTRN.



BCM = Células de médula ósea; FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



**Dra. Marisa Crespo Leiro**

COORDINADORA DE LA UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA Y TRASPLANTE CARDIACO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO A CORUÑA

## Referencias

1. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Associations between outpatient heart failure process-of-care measures and mortality. *Circulation* 2011; 123: 1601-1610.
2. Allen LA. Observational process-outcome associations for real-world ambulatory heart failure care. Moving toward clarity or cluding the view? *Circulation* 2011; 123: 1581-1583.
3. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Incremental reduction in risk of death associated with use of guideline-recommended therapies in patients with heart failure: A nested case-control analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: 16-26
4. Gheorghade M, Albert NM, Curtis AB, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE-HF. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 9-17.
5. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: Findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2012; 163: 49-56.
6. Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, et al. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Cardiac Fail* 2012; 18: 265-281.

## Implementación de las guías de práctica clínica: ¿qué nos aporta el IMPROVE HF?

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) existen varias terapias que han mostrado ser eficaces cuando se han evaluado en ensayos clínicos (EC). Estas incluyen fármacos como los IECAS, ARAII, betabloqueantes (BB) y antagonistas de la aldosterona (AA); desfibriladores implantables (DAIs), resincronización cardiaca (CRT), anticoagulación si fibrilación auricular y educación al paciente sobre IC. En base a esta evidencia científica las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan estas terapias en aquellos pacientes apropiadamente seleccionados.

Sin embargo, la evaluación de los efectos del tratamiento en los EC se derivan de poblaciones de pacientes que son generalmente más jóvenes y con menos comorbilidad que los que vemos en la practica clínica diaria. Además, los EC se realizan bajo circunstancias "ideales", es decir, con una monitorización más estrecha que la que se realiza posteriormente, cuando estas terapias forman parte del cuidado estándar de los pacientes. El deseo de cuantificar esta potencial diferencia entre la eficacia del EC y la efectividad en el mundo real ha suscitado un interés creciente en realizar estudios observacionales sobre las terapias basadas en la evidencia científica en la población general de pacientes. Uno de estos estudios es el IMPROVE HF.

El IMPROVE HF (Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting) es un estudio prospectivo de EE. UU., diseñado para mejorar la calidad de la atención de los pacientes con IC por disfunción sistólica en el ámbito ambulatorio, a través de la promoción de la evidencia científica según las GPC. El estudio además evalúa la efectividad de intervenciones específicas para mejorar la implementación de las guías clínicas. Estas intervenciones incluyen folletos educativos, algoritmos de decisión, sistemas de recordatorio, informes específicos, posibilidad de evaluación comparativa (benchmarking) y talleres educativos estructurados sobre el uso de terapias basadas en la evidencia científica, etc. El registro incluyó pacientes ambulatorios con IC y/o IAM y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida. Se excluyeron pacientes con enfermedad no cardiovascular asociada a una expectativa de vida inferior a un año o pacientes con trasplante cardiaco.

Se seleccionaron para el análisis 7 medidas de calidad basadas en procesos de cuidados: 1) Utilización de IECAS/ARAII; 2) Utilización de beta-bloqueantes (BB); 3) Utilización de antagonistas aldosterona (AA); 4) Terapia anticoagulante por fibrilación auricular (FA); 5) Resincronización

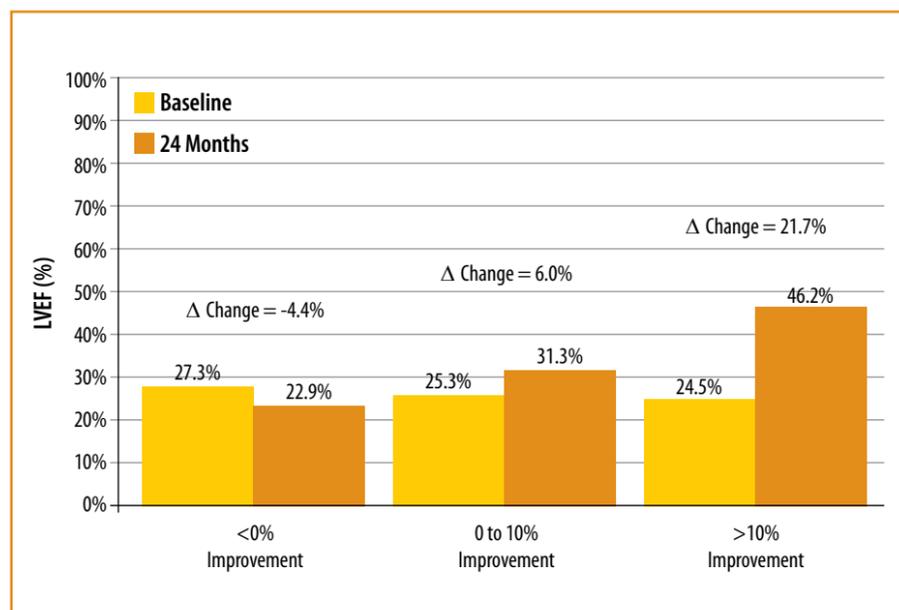
(CRT-P o CRT-D); 6) Desfibrilador implantable (DAI o CRT-D); 7) Educación al paciente sobre la IC.

Participaron 15.177 pacientes de 167 centros con seguimiento de 24 meses. La edad media fue de 70 años, 71,1% eran varones y la etiología de la IC era isquémica en el 65,4%. Tenían historia de HTA el 62,2%, diabetes mellitus el 34,1% y fibrilación auricular el 30,7%. A los 24 meses 11.621 (76,6%) tenían documentación de su status vital y 2.508 fueron pérdidas de seguimiento (16,5%). La mortalidad a los 24 meses fue del 22,1%. En los últimos años se están publicando muchos artículos derivados de diferentes análisis de este registro que nos aportan una valiosa información para el manejo de los pacientes con IC.

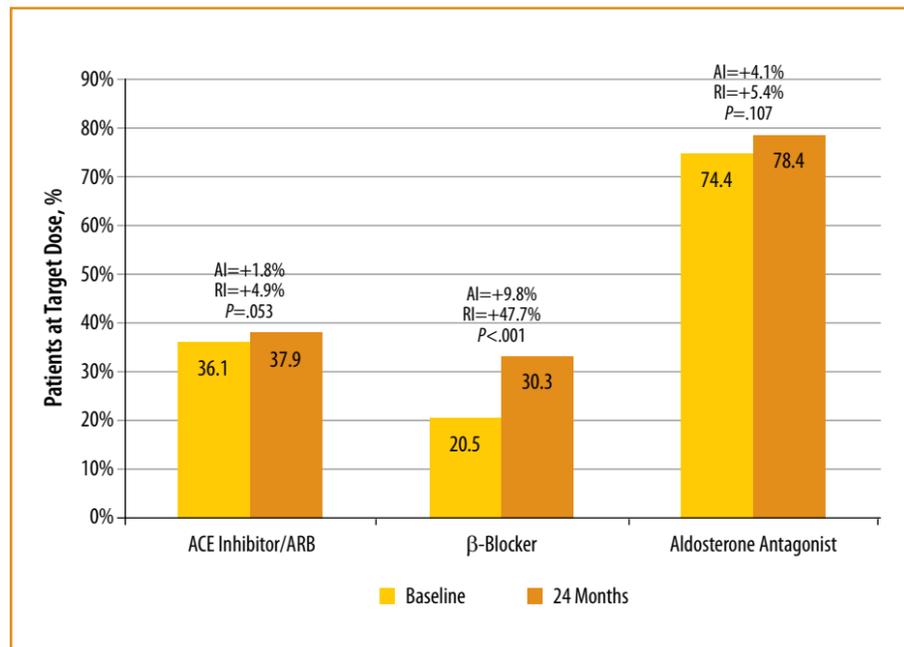
Una de las aportaciones del IMPROVE HF fue la evaluación de los cambios en la FEVI entre la situación basal y los 24 meses y la identificación de factores asociados con la mejoría de la FEVI. De los 15.177 pacientes incluidos se excluyeron aquellos pacientes con supervivencia inferior a 2 años y fueron seleccionados aquellos que disponían de una determinación basal de FEVI y a los 24 meses de seguimiento. Los 3.994 pacientes incluidos en el estudio (81% tratados con IECAS/ARA II, 87% BB, 28% AA y 17% portadores de CRT) se dividieron en tres subgrupos según la evolución de su FEVI. 1.567 pacientes (39,2%) presentaron un empeoramiento de la FEVI respecto a la basal; en 1.285 pacientes (60,8%) no se observó modificación de la FEVI respecto a la basal o presentaron una mejoría  $\leq 10\%$ ; 1.142 pacientes (28,6%) presentaron a los 24 meses una mejoría de la FEVI  $> 10\%$ . (figura 1)

En el análisis multivariado se observó que el sexo femenino (-1,5; IC -2,67 a -0,48,  $p = 0,005$ ), la etiología no isquémica (-1,4, IC -2,77 a -0,12,  $p = 0,032$ ), la ausencia de IAM previo (-2,4; IC -3,57 a -1,25,  $p < 0,001$ ), una menor FEVI basal (-0,52; IC -0,59 a -0,44,  $p < 0,0001$ ) y la ausencia de tratamiento previo con digoxina (-1,6; IC -2,6 a -0,6,  $p = 0,002$ ) se asociaron con una mejora significativa de la FEVI a los 2 años de seguimiento. No se observó,

**Figura 1.** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal y a 24 meses, según el tercil de mejoría de la FEVI.



**Figura 2.** Incremento absoluto (AI) y relativo (RI) en el porcentaje de pacientes tratados (con dosis registrada) que reciben dosis objetivo de IECAs/ARA2, BB y AA en el momento basal y a los 24 meses post-intervención (IMPROVE HF).



sin embargo, asociación entre la edad, raza y otras comorbilidades como la diabetes mellitus o la fibrilación auricular y la evolución de la FEVI.

Aunque existen limitaciones del estudio (exclusión de pacientes con supervivencia inferior a 2 años, evaluación de FEVI con diversos métodos y no disponibilidad de tiempo de evolución de IC, dosis de tratamiento neurohormonal y medidas de viabilidad miocárdica), hay 2 mensajes interesantes: a) **Un tercio de los pacientes con IC sistólica presentan una mejoría significativa de la FEVI a los 2 años de seguimiento; por tanto, la IC no siempre es una enfermedad progresiva.** b) Reconocer los diversos fenotipos de IC sistólica puede sentar las bases para futuras investigaciones y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Una de las consecuencias de la falta de implementación de las GPC es que muchos pacientes no reciben las dosis óptimas de fármacos que han mostrado ser beneficiosas en los EC. Un subestudio del IMPROVE HF analizó la eficacia de una intervención específica para conseguir que la dosis del tratamiento farmacológico alcanzase la dosis objetivo de los EC. La cohorte de estudio consistió en 7.605 pacientes con los datos disponibles basalmente y a los 24 meses. Se registró la dosis basal y los cambios en la dosis de cada fármaco. Basalmente el porcentaje de pacientes que tenían la dosis objetivo fue para IECAs/ARAII, BB y AA de 36,1%, 20,5% y 74,4% respectivamente. A los 24 meses hubo un incremento absoluto y relativo de 9,8% y 47,7% en la dosis objetivo de BB. Sin embargo, la intervención específica del IMPROVE HF no se asoció con un aumento significativo en las dosis de IECAs/ARAII ni de

AA (figura 2). **El mensaje positivo es que una intervención fue capaz de aumentar el porcentaje de pacientes que reciben una dosis de BB según aconsejan las GPC.** No obstante debe de hacerlos reflexionar que menos de la mitad de los pacientes elegibles recibían la dosis óptima de BB aun después de la intervención. Y –todavía más dramático– en el caso de los IECAs/ARAII, la dosis era mucho menor que la de los EC y la intervención no consiguió mejoría alguna. Curiosamente, en el caso de los AA, el porcentaje de pacientes que recibían dosis correcta era mucho más alto (74,4%) y este porcentaje no se modificó con el tiempo. En resumen, es necesario investigar cuáles son las barreras que impiden utilizar las dosis recomendadas en los EC y probablemente se necesitan intervenciones “a medida” para mejorar la adherencia al tratamiento.

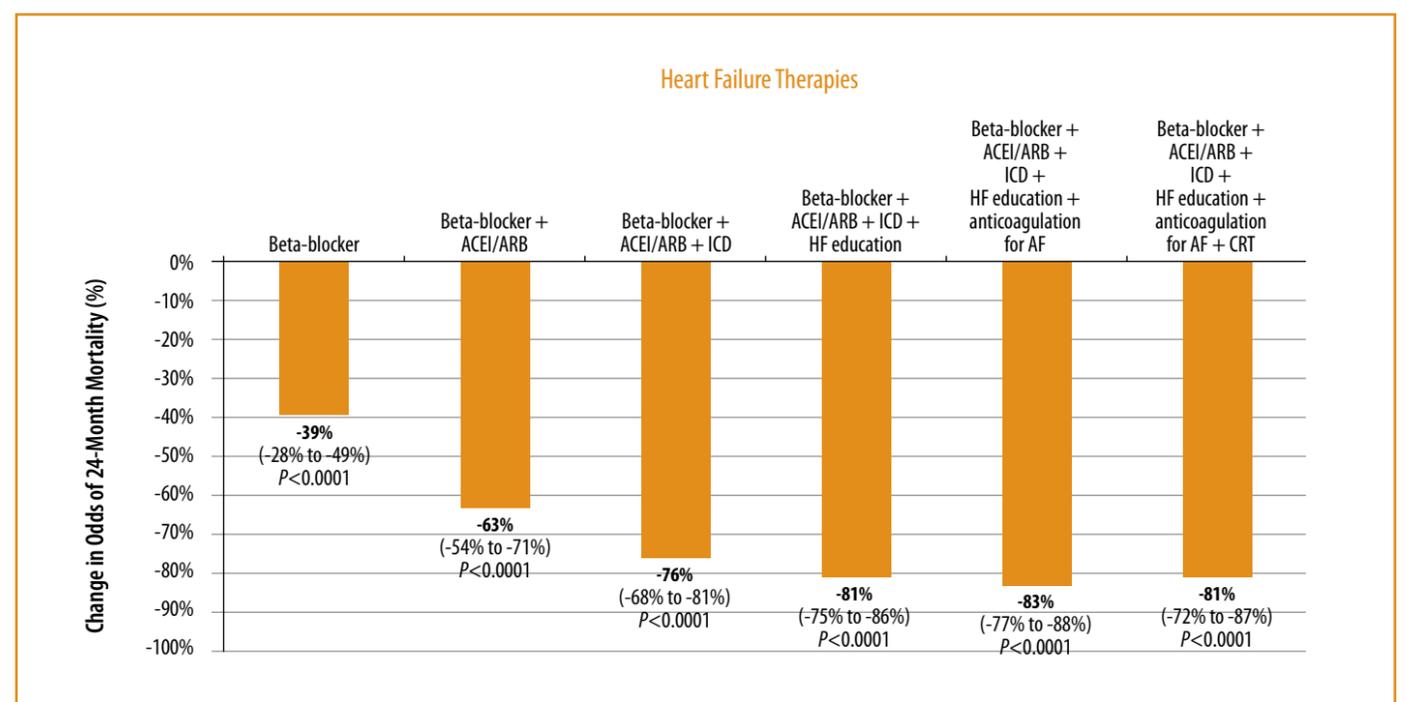
Otro análisis interesante realizado con el IMPROVE HF es la efectividad en cuanto al incremento en la reducción del riesgo de muerte asociado con la utilización de las terapias recomendadas en las GPC. Para ello se realizó un estudio casos-contróles (*nested*) de los pacientes incluidos en el estudio IMPROVE HF. Los “casos” eran pacientes que habían fallecido por cualquier causa dentro de los 24 meses y los “contróles” aquellos que habían sobrevivido los 24 meses, ajustados de acuerdo a su “propensity score” 1:2 para múltiples variables pronósticas. De ellos se identificaron 1.376 casos y 2.752 contróles. Los BB y la CRT se asociaron con el mayor beneficio en la supervivencia a los 24 meses (OR ajustada para muerte 0,42 IC 95% 0,34-0,52 y 0,44 IC 95% 0,29-0,67, respectivamente). Los IECAs/ARAII, DAIs, anticoagulación por FA y educación también se asociaron con beneficio. El uso de AA no se asoció con aumento significativo de beneficio. Se apreció (figura 3) beneficio incremental con cada terapia sucesiva, alcanzando un *plateau* una vez que cualquiera de las 4-5 terapias eran proporcionadas (OR ajustado 0,31 IC 95% 0,23-0,42 para 5 o mas vs 0/1 (p<0,0001).

Aunque el estudio IMPROVE HF aporta mucha información valiosa, no está exento de limitaciones. Entre ellas están las inherentes a un estudio retrospectivo basado en revisión de historias clínicas, la posible existencia de contraindicaciones para una terapia determinada no documentada en la historia clínica, que no se ajustó según nivel socioeconómico o el grado de adherencia del paciente, la posible utilización de otras terapias diferentes a las analizadas y la ausencia de información sobre la severidad de la IC.

Existen además otras limitaciones que pueden haber influido en los resultados obtenidos en el análisis de los AA anteriormente mencionada. Tan solo el 21% de la población (889/4.128 pacientes) fueron elegibles para la terapia con AA. De este 21% solo alrededor del 40% (337/889) fueron tratados (43,9% de los casos vs 41% de los contróles). Es decir, menos del 10% de la población del estudio estaba tratada con AA. Además, dentro de los pacientes tratados con AA el 17,5% de los contróles inició el tratamiento entre el momento basal y los 12 meses, siendo un 10,4% más que en los pacientes fallecidos (casos). Por tanto, el pequeño número de pacientes con AA y la menor proporción de pacientes con AA desde el inicio, en el grupo que falleció, pueden ser los responsables de estas observaciones por lo que merecen ser tomadas con cautela. En definitiva, estos análisis en ningún caso deben de infravalorar ni poner en duda el beneficio demostrado con los AA en reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC por disfunción sistólica. Y así queda reflejado en la actualización que acaba de publicar el comité de GPC de la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca (HFSA) sobre el uso de estos fármacos: “Basado en la evidencia del estudio EMPHASIS-HF, se recomienda utilizar un antagonista de la aldosterona en pacientes con NYHA clase II-IV y FEVI < 35% con terapia estándar (Nivel de Evidencia A)”.

No obstante y aun teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, los datos del IMPROVE HF **refuerzan la necesidad de implementar los tratamientos recomendados en las GPC en pacientes con IC y FEVI reducida y sin contraindicaciones.**

**Figura 3.** Porcentaje acumulado de reducción en el riesgo de muerte a 24 meses con la aplicación de cada terapia recomendada en las guías clínicas.





Dr. Félix Pérez-Villa

UNIDAD DE INSUFICIENCIA  
CARDIACA, HOSPITAL CLÍNIC,  
BARCELONA

## Referencias

1. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011;378:667-75.
2. Cleland JGF, Teerlink JR, Seniro R, Nifontov EM, McMurray JJV, Lang CC et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:676-83.
3. Albaghadadi M, Gheorghide M, Pitt B. Mineralocorticoid receptor antagonism: therapeutic potential in acute heart failure syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:2626-33.
4. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, Sequeira R, Thomas I, O'Brien T et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Cardiac Fail* 2011;17:973-981.

## Nuevos fármacos y nuevas indicaciones en IC

### 1. Activadores de la miosina cardíaca: una nueva familia de fármacos

En un reciente número de la revista *The Lancet*, se han publicado dos artículos originales sobre un fármaco activador de la miosina cardíaca, llamado omecamtiv mecarbil. Este compuesto activa de forma directa la miosina cardíaca, favoreciendo el paso de miosina con unión débil a actina, a miosina con unión fuerte a actina. **El aumento en el número de moléculas de miosina con unión fuerte a actina incrementa el tiempo sistólico de eyección y el volumen sistólico de eyección, aumentando por tanto la contractilidad miocárdica.** El aumento en la contractilidad no se asocia ni a un incremento en la frecuencia cardíaca, ni a un aumento en el consumo miocárdico de oxígeno, lo cual permite esperar que los activadores de la miosina no presenten los efectos deletéreos asociados a otros fármacos inotrópicos.

En el primer estudio, de Teerlink y colaboradores (1), se describe el efecto de dosis crecientes de omecamtiv mecarbil en 34 voluntarios sanos. El resultado muestra una curva dosis-respuesta, en que las concentraciones plasmáticas del fármaco se relacionan con un aumento en el tiempo sistólico de eyección, el volumen sistólico de eyección y la función contráctil auricular.

En el segundo estudio, Cleland y colaboradores (2) describen el efecto de omecamtiv mecarbil en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica (fracción de eyección media 33%). Se trata de un estudio multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo, cruzado, con dosis progresivas del fármaco en 45 pacientes. El ensayo tenía 2 objetivos. Primero, comprobar la eficacia y tolerabilidad en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica; y, segundo, comprobar la relación dosis-efecto sobre el tiempo sistólico de eyección, la prolongación del cual se considera un efecto específico de la activación de la miosina. Los resultados muestran una clara correlación entre las concentraciones plasmáticas y el tiempo de sistólico de eyección. Tal como se esperaba, esta prolongación dosis-relacionada, de la sístole ventricular resultó en un aumento significativo del volumen sistóli-

co de eyección y de reducciones en los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, junto con un modesto incremento en la duración de la sístole auricular. Efectos adversos sugestivos de isquemia aparecieron en dos pacientes que recibían las dosis más elevadas.

**Los autores concluyen que probablemente estamos ante el primer componente de una nueva familia de fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que aumentan la contractilidad miocárdica sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno, es decir que mejoran la eficiencia cardíaca.** Sin duda, estas favorables expectativas deberán confirmarse en un ensayo dirigido hacia objetivos clínicos, tales como muerte y hospitalizaciones.

### 2. Antagonistas de los receptores de la aldosterona: potencial terapéutico en la ICA

En un interesante artículo de revisión publicado en *European Journal of Cardiology*, Albaghadi, Gheorghide and Bertram Pitt (3) pasan revista a la **potencial utilidad de los antagonistas de receptores de aldosterona en la insuficiencia cardíaca aguda (ICA).**

Los pacientes con ICA presentan un perfil neurohormonal, hemodinámico, electrolítico y renal descompensado, con niveles de aldosterona elevados, por lo que son un objetivo ideal para fármacos que, además de un efecto diurético, frenen la progresión de la insuficiencia cardíaca y mejoren el pronóstico.

Los antagonistas de receptores de aldosterona reducen la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica en clase funcional III-IV de la NYHA (espironolactona, estudio RALES), como en clase funcional II (eplerenona, estudio EMPHASIS) y en la disfunción sistólica post infarto agudo de miocardio (eplerenona, estudio EPHEBUS). El beneficio observado es atribuido en parte a la supresión de la activación neurohumoral mediante el bloqueo de los receptores de aldosterona. Parece lógico suponer que estos fármacos tengan un importante potencial terapéutico en la ICA.

Los autores destacan que, si bien las dosis iniciales en ICA probablemente deberían ser mayores que en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, ya que los niveles de aldosterona también son más elevados, también se deberá poner especial atención en evitar la hiperpotasemia, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal concomitante. **Su conclusión final es que los antagonistas de los receptores de aldosterona tienen un futuro prometedor en la ICA, aunque se precisan estudios que definan las dosis seguras y eficaces en este contexto clínico,** antes de iniciar ensayos clínicos prospectivos orientados a comprobar su efecto en el pronóstico de los pacientes con ICA.

### 3. Antagonistas de receptores de vasopresina como sustitutos de los diuréticos

**Los antagonistas de receptores de vasopresina (como tolvaptan) aumentan la diuresis sin afectar el potasio sérico, la presión arterial, ni la función renal.** Son, por tanto, una alternativa atractiva a los diuréticos convencionales en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En el estudio EVEREST, tolvaptan añadido a diuréticos no mostró beneficio en pacientes con ICA. Sin embargo, no se habían publicado hasta ahora comparaciones "frente a frente" entre antagonistas de vasopresina y diuréticos. En el número de diciembre del *Journal of Cardiac Failure* (4), se publica el primer estudio que analiza el efecto de monoterapia con tolvaptan oral, en 83 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica y con signos congestivos. La monoterapia con tolvaptan (30 mg/día), redujo significativamente el peso en comparación con placebo, en una magnitud similar a la de monoterapia con furosemida. La terapia conjunta (tolvaptan+furosemida) produjo una disminución de peso similar a la de tolvaptan solo. Durante el tratamiento con tolvaptan, no se produjeron cambios en el potasio sérico.

Los autores concluyen que la monoterapia con tolvaptan puede ser una opción más fisiológica de mantener la normovolemia en pacientes con insuficiencia cardíaca. ■



**Dr. Pablo García-Pavía**

UNIDAD DE INSUFICIENCIA  
CARDIACA Y MIOCARDIOPATÍAS,  
SERVICIO DE CARDIOLOGÍA,  
HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE  
HIERRO MAJADAHONDA, MADRID

## Referencias

- García-Pavía P, Syrris P, Salas C, Evans A, Mirelis JG, Cobo-Marcos M, et al. Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: A clinicopathological study. *Heart* 2011;97:1744-52.
- van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:493-500.
- Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641-9.

## Importancia de la evaluación familiar en una paciente trasplantada

Paciente **mujer de 37 años** que es trasladada en 2005 desde otro centro tras presentar un **cuadro de insuficiencia cardiaca aguda**.

La paciente **no presentaba ningún antecedente médico de interés** salvo anemia ferropénica ya estudiada y relacionada con la menstruación. No refiere antecedentes familiares relevantes.

Manifiesta disnea de moderados esfuerzos de 2 meses de evolución y comienzo de tos una semana antes. No presentaba fiebre ni dolor torácico.

Tras 3 días de aparente infección respiratoria comenzó con disnea de mínimos esfuerzos y 2 días después desarrolló disnea paroxística nocturna.

**La exploración física a su llegada** a nuestro centro mostraba: presión arterial de 100/60 mmHg; FC: 140 lpm; saturación del 91% con O<sub>2</sub> a 2 litros por minuto. La paciente está pálida y fría, con pulso venoso yugular aumentado, ritmo de galope por tercer tono y crepitantes bibasales ligeros. ECG: taquicardia sinusal a 140 lpm con bajo voltaje en derivaciones de miembros y mala progresión de R en cara anterior. PR normal. QRS 80 msg. La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia y edema intersticial.

**La analítica mostró:** Hb 8,5 g/dl (VCM:76) y 13800 leucocitos con 83% neutrófilos; presentaba elevación de ALT, AST, Amilasa y LDH con GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina normal. El Nt-proBNP era de 9929 pg/ml. El filtrado glomerular era normal (70 ml/min) la CK y la troponina I fueron normales. **El ecocardiograma mostró** un ventrículo izquierdo moderadamente dilatado, con hipoquinesia global y fracción de eyección biventricular muy deprimida (FEVI:18%), insuficiencia mitral moderada y un patrón restrictivo en el llenado mitral.

Con el **diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática (MCD) e insuficiencia cardiaca congestiva aguda** ingresa en unidad coronaria donde se mantiene estable bajo tratamiento con diuréticos intravenosos y dosis altas de dopamina y dobutamina. **Se realizó cateterismo derecho** que objetivó: AD: 12 mmHg; VD: 44/12; PAPm:29; PCP: 25. El índice cardiaco era de 2,2 l/min/m<sup>2</sup>. Coronariografía sin lesiones. **Se realizó**

**biopsia endomiocárdica** que no mostró signos de miocarditis.

Tras **4 días de estabilidad clínica** en los que no se produce mejoría de la función ventricular sufre **empeoramiento progresivo** con hipotensión, reducción de diuresis y necesidad de mayores dosis de fármacos inotrópicos. **Se inserta balón de contrapulsación** pero el empeoramiento persiste por lo que el sexto día **se implanta asistencia biventricular como puente al trasplante (TxC)**.

Tras un procedimiento sin incidencias es extubada el segundo día post-intervención y se retiran inotrópicos y balón de contrapulsación. No evidencia de mejoría ecocardiográfica de la función ventricular y tras 8 días de asistencia circulatoria se realiza TxC ortotópico. **Veintiún días tras el TxC es dada de alta en buen estado**.

En 2010 la paciente participa en un proyecto de investigación destinado a evaluar la prevalencia de mutaciones en genes desmosómicos en pacientes TxC por MCD. Se secuencian los genes JUP, PKP2, DSG2, DSC2, DSP encontrándose dos mutaciones en el gen DSP (R907H y R1838H) que no habían sido descritas con anterioridad. Ambas mutaciones no estaban presentes en 200 controles.

Se procedió a realizar un **estudio familiar exhaustivo** encontrando que la madre de la paciente de 69 años había sido diagnosticada de MCD con disfunción ligera (FEVI 48%) y fibrilación auricular 1 año después del TxC de su hija. **Ella y una hermana de 40 años (sin signos de MCD) eran portadoras de ambas mutaciones mien-**

tras que las 2 hijas no las habían heredado (ver figura).

Sin embargo, llamaba la atención la gran discordancia en el curso clínico de la enfermedad entre la paciente índice y su madre/hermana y la existencia de 2 tías por parte paterna fallecidas por muerte súbita a los 24 y 17 años respectivamente. **Se decidió analizar el gen LMNA** en la paciente índice por su asociación a MCD y muerte súbita y se documentó una **mutación ya descrita (R190Q)**.

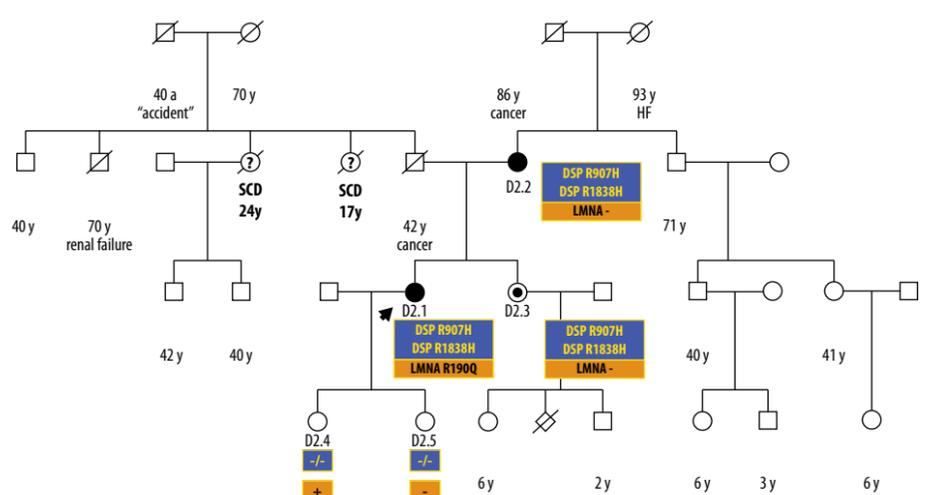
La madre y hermana no presentaban la mutación en LMNA, lo que podría explicar el curso clínico más favorable de la enfermedad en ellas.

**Los hallazgos genéticos permitieron proporcionar consejo clínico, reproductivo y profesional a otros miembros de la familia.**

### Puntos de interés:

- Los dispositivos de asistencia ventricular son una opción terapéutica en la IC refractaria y cada vez son más utilizados.
- La evaluación familiar completa y exhaustiva debe llevarse a cabo en todos los pacientes con miocardiopatía dilatada.
- Hallazgos genéticos complejos pueden explicar variaciones en el fenotipo dentro de una misma familia.

Árbol genealógico mostrando la presencia de mutaciones





## Enlaces de interés

### PRESENTACIONES DE LOS ÚLTIMOS CONGRESOS

**CVCT Forum. 9th Global Cardiovascular Clinical Trialist Forum**

<http://bit.ly/yAjclH>

**ACC 2012**

<http://bit.ly/scuh1F>

**American Heart Association**

<http://bit.ly/HyHci0>

### INFORMACIÓN Y ACTUALIZACIÓN EN IC PARA PROFESIONALES

**Medscape Reference**

<http://bit.ly/cOA6EZ>

**Medscape News Today**

<http://bit.ly/1I6Jn>

**Theheart.org**

<http://bit.ly/zlonjn>

**WebMD**

<http://bit.ly/zZWS0a>

**Medlineplus**

<http://1.usa.gov/gfOE4R>

### DÍA DE LA IC EN EUROPA

**Heart Failure Awareness Day 2012**

<http://bit.ly/yZ9tMK>

### INFORMACIÓN Y MATERIALES PARA PACIENTES CON IC

**Heartfailurematters.org**

<http://bit.ly/cnHDBE>

**Fundación Española del Corazón**

<http://bit.ly/tx4H9t>

**Insuficiencia-cardiaca.com**

<http://bit.ly/shawiW>

**Parc de Salut**

<http://bit.ly/yyxaQW>

**Heart Foundation**

<http://bit.ly/tmqVTs>

### INVESTIGACIÓN EN IC Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

**Clinicaltrials.gov**

<http://1.usa.gov/ssClZz>

**RECAVA**

<http://bit.ly/yrXeEx>

**REDINSCOR**

<http://bit.ly/AyYdzp>

CONSULTA MÁS ENLACES DE INTERÉS EN LA VERSIÓN ONLINE DE ESTE BOLETÍN

*Actualidad en Insuficiencia Cardíaca*

<http://actualidadenic.secardiologia.es>



## Insuficiencia cardíaca en Twitter



**Fundación FIVEC** @Fundacion\_FIVEC

Identifican un biomarcador que predice la eficacia de las estatinas contra la insuficiencia cardíaca (Hospital Clínico Valencia)...

11:38 am - 15 dic vía HootSuite



**Nekane Murga** @Nkn63

Modelo de Atención en Insuficiencia Cardíaca - Interesante documento proponiendo medidas para alcanzar recomendaciones [healthnetworks.health.wa.gov.au/modelsofcare/d...](http://healthnetworks.health.wa.gov.au/modelsofcare/d...)

5:51 pm - 21 dic 11 vía Safari on iOS



**Global Cardio** @GlobalCardioMED

Cistatina C: estimación de la función renal y pronóstico en la [#insuficienciacardiaca](http://#insuficienciacardiaca) crónica [secardiologia.es/practica-clini...](http://secardiologia.es/practica-clini...)

12:18 pm - 15 feb 12 vía Tweet Button



**J. C. López Andrino** @lopezandrino

Resultados de los pacientes en la insuficiencia cardíaca puede variar en función del médico tratante [medscape.org/viewarticle/75...](http://medscape.org/viewarticle/75...)

1:18 am - 21 feb 12 vía Tweet Button



**secardiologia** @secardiologia

¿Hay que hacer caso a las guías de insuficiencia cardíaca? [bit.ly/xJddsH](http://bit.ly/xJddsH) #cardiologia

12:16 am - 27 feb 12 vía twitterfeed



**Familia y Mujer** @famiaymujer

La diálisis peritoneal es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca - [ow.ly/9iZ8x](http://ow.ly/9iZ8x)

1:00 pm - 27 feb 12 vía HootSuite



**Juan Quiles** @juanquiles

Toma de decisiones en insuficiencia cardíaca avanzada [m.circ.ahajournals.org/content/early...](http://m.circ.ahajournals.org/content/early...)

8:35 am - 6 mar 12 vía Safari on iOS

ESPERAMOS TUS TWEETS CON EL HASHTAG #INSUFICIENCIACARDIACA



## Agenda de actividades: mayo- septiembre 2012

3-5 MAYO **EUROPREVENT 2012**  
Dublín (Irlanda)

10-12 MAYO **XV SIMPOSIO INTERNACIONAL DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**  
Oviedo

15-18 MAYO **EUROPCR 2012**  
París (Francia)

19-22 MAYO **HEART FAILURE - CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA EN INSUFICIENCIA CARDIACA (ESC-HF)**  
Belgrado (Serbia)

7-10 JUNIO **ISTANBUL MEETING OF PRACTICE AND SCIENCE IN CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY**  
Estambul (Turquía)

7-8 JUNIO **9TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON STEM CELL THERAPY AND CARDIOVASCULAR INNOVATIONS**  
Madrid

14-15 JUNIO **XIV REUNIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA DE LA SEMI**  
San Sebastián

14-16 JUNIO **9ª REUNIÓN DE LA SECCIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRASPLANTE CARDIACO**  
Valencia

27-30 JULIO **17TH WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE**  
Toronto (Canadá)

25-29 AGOSTO **ESC CONGRESS 2012 - CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA**  
Múnich (Alemania)

Esta Newsletter se realiza gracias a una beca no condicionada de Pfizer



Trabajando juntos por un mundo más sano