

# *Highlights* Curso Extramural Casa del Corazón

Nueva York, 16 y 17 de mayo de 2013

Enfermedad  
cardiovascular  
integral

**Infarto  
agudo de  
miocardio**

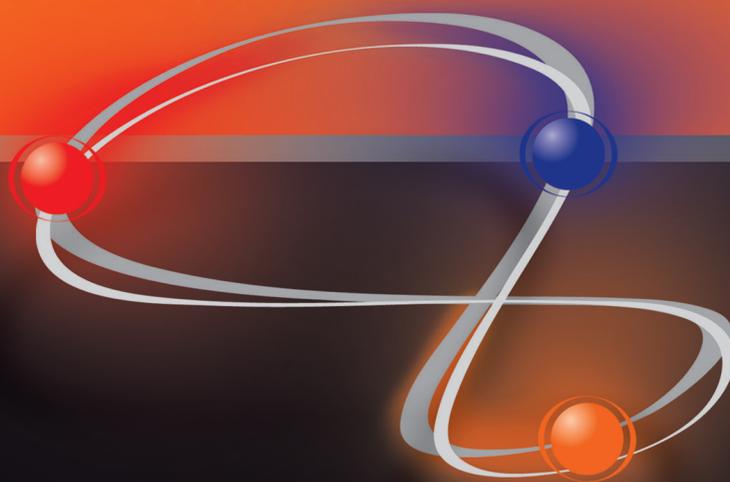
**Fibrilación  
auricular 2013**

Nuevas guías,  
nuevos tratamientos  
y nuevos procedimientos

**Prevención  
cardiovascular 2013**

De los factores de  
riesgo al riesgo global

**Insuficiencia  
cardiaca**



## SUMARIO

1

### ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR INTEGRAL

Metabolismo cardiaco como futura diana terapéutica en la insuficiencia cardiaca.

*Dr. José R. González-Juanatey.* p. 2

Prevención cardiovascular global en el siglo XXI.

*Dr. Valentín Fuster.* p. 4

2

### INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Tratamiento antitrombótico en el SCA con y sin elevación de ST.

*Dr. José Luis Ferreiro.* p. 6

Infarto agudo de miocardio con elevación de ST: Terapias cardioprotectoras.

*Dr. Borja Ibáñez.* p. 8

Resonancia magnética para evaluar el infarto agudo de miocardio.

*Dr. Javier Sanz.* p. 9

Caso Clínico: Paciente diabético con STEMI uso/cambio de fármacos antitrombóticos.

*Dr. Antonio Fernández-Ortiz.* p. 11

3

### PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR 2013: DE LOS FACTORES DE RIESGO AL RIESGO GLOBAL

Hipertensión arterial 2013: Anticipándose a las Guías de Práctica Clínica.

*Dr. Enrique Galve.* p. 12

Placa vulnerable vs. paciente vulnerable.

*Dr. Pedro Moreno.* p. 14

Caso Clínico: Paciente diabético hipertenso con cardiopatía isquémica crónica y con HDL bajo.

*Dr. Carlos G. Santos-Gallego.* p. 16

4

### FIBRILACIÓN AURICULAR 2013: NUEVAS GUÍAS, NUEVOS TRATAMIENTOS Y NUEVOS PROCEDIMIENTOS

Los nuevos anticoagulantes orales. ¿Siempre superiores a los dicumarínicos? ¿Existe efecto de clase?

*Dr. Fernando Worner.* p. 18

Fibrilación auricular: ablación vs. antiarrítmicos ¿Cuándo, cómo y a quién?

*Dr. Vivek Reddy.* p. 20

Caso Clínico: Fibrilación auricular sometida a ablación.

*Dra. Marie-Noelle S. Langan.* p. 23

5

### INSUFICIENCIA CARDIACA

Estado del arte del tratamiento de insuficiencia cardiaca.

*Dr. Domingo Pascual.* p. 24

Terapia celular como tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

*Dr. Jason C. Kovacic.* p. 25

Terapia génica como tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

*Dr. Jean Sebastian Hulot.* p. 27

Aspectos clínicos de la terapia genética.

*Dr. José María Castellanos.* p. 28

Contenidos revisados por los doctores Juan Quiles Granado, Rafael Vidal Pérez y Lorenzo Fácila Rubio, del Comité Científico TIC de la Sociedad Española de Cardiología.

## NY Mount Sinai Experience: SEC & CNIC Exchange Cardiology Program

DR. JOSÉ RAMÓN GONZÁLEZ-JUANATEY  
*Presidente de la Comisión de  
Formación Continuada de la SEC*



La excelencia asistencial, docente e investigadora constituyen los pilares de todo sistema sanitario. Para lograr y mantener la calidad asistencial, además de una adecuada organización asistencial que incluya la auditoria periódica de indicadores de resultados, es preciso la implicación en programas de formación continuada y, de forma ideal, participar en proyectos de investigación que pueden consistir en la evaluación periódica de nuestros resultados en los diferentes procesos asistenciales.

La NY MOUNT SINAI EXPERIENCE, llevada a cabo con la participación de profesionales de este centro sanitario, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), constituye un ejemplo de formación médica continuada de excelencia. Los profesionales que acudimos a Nueva York pudimos conocer de primera mano aspectos de la organización asistencial y resultados de uno de los centros sanitarios internacionales de referencia, que siempre constituye un estímulo para mejorar, así como participar en un programa muy interactivo de revisión, con una orientación clínica, de las áreas más actuales de la cardiología. La atención al infarto agudo de miocardio, la prevención cardiovascular en el año 2013, la fibrilación auricular

y la insuficiencia cardiaca constituyeron los bloques centrales del programa. Tras la inauguración se asistió a dos conferencias, una sobre aspectos del metabolismo cardiaco como futura diana terapéutica en la insuficiencia cardiaca, y otra que versó sobre la prevención cardiovascular global en el siglo XXI, impartida por el Dr. Valentín Fuster, en la que de forma magistral hizo un recorrido personal sobre los cambios en la prevención y propuestas de desarrollo futuro. Quisiera destacar la implicación personal del Dr. Fuster en el conjunto del Programa, con interacción directa con los participantes, y trasladar nuestro agradecimiento personal e institucional por su constante ayuda.

Merece una mención especial el trabajo del Dr. Borja Ibáñez, del Hospital Clínico de Madrid y CNIC, en la elaboración de las diferentes actividades del Programa, así como su participación y disponibilidad para colaborar en actividades conjuntas CNIC-SEC; su implicación es una garantía de calidad y éxito de las actividades.

Finalmente, quisiera mencionar que esta actividad ha podido llevarse a cabo gracias a una beca no condicionada de Daiichi-Sankyo, y aprovechar esta tribuna para agradecer su labor a las personas encargadas del área cardiovascular dentro de la compañía.

Espero que el próximo año podamos repetir una actividad de estas características, que constituye un estímulo para la imprescindible implicación de todos en el mantenimiento de la calidad asistencial de nuestro sistema sanitario público, que sin duda es el mayor logro colectivo de España y que garantiza la excelencia asistencial con independencia del nivel económico y la procedencia social del paciente.



Foto de familia de los participantes en NY Mount Sinai Experience (16-17 mayo, 2013).

## *El metabolismo cardiaco como futura diana terapéutica en la insuficiencia cardiaca*

DR. JOSÉ R. GONZÁLEZ-JUANATEY

*Jefe del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.  
Presidente de la Comisión de Formación Continuada de la SEC*



El Dr. González-Juanatey daba comienzo al encuentro científico con un “repasso rápido” a las indicaciones de las guías para insuficiencia cardiaca (IC) con función sistólica deprimida: “Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología indican que salvo

contraindicaciones muy formales, un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), un betabloqueante y un antagonista de los receptores mineralocorticoides (MRA) deben presidir la estrategia terapéutica de esos pacientes” (Eur Heart J. 2012;33:1718-1784).

El presidente electo de la SEC planteaba que “se ha llegado a un probable fin en la explotación terapéutica de los mecanismos patológicos clásicos de la IC, que habitualmente son depleción volumétrica y bloqueo neurohormonal. Bloqueando el simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que son los dos sistemas básicos de progresión de la enfermedad y de intervención terapéutica, parece no haber nuevas posibilidades de bloqueo con impacto clínico”.

Datos recientes del estudio ASTRONAUT (JAMA. 2013;309:1125-35) muestran cómo una nueva modalidad de intervención sobre el SRAA ha fracasado: “Un agente anti-renina añadido al tratamiento clásico con IECA, betabloqueante y MRA no aporta nada en la evolución de los pacientes con IC”. Por tanto, habrá que identificar nuevos mecanismos que permitan diseñar nuevas intervenciones terapéuticas, razonaba.

“En el ‘mundo real’ de nuestros pacientes diagnosticados e ingresados, a lo largo del tiempo el pronóstico de la IC sistólica ha ido mejorando” (documentado sobre una cohorte de pacientes

del CHU Santiago en Eur Heart J. 2005;26:2251-2258). No obstante, este especialista lamentaba que para pacientes con IC y función sistólica preservada no se haya logrado mejorar las tasas de mortalidad. Este hallazgo concreto fue confirmado por la publicación posterior de datos de otra cohorte en The New England Journal of Medicine. Y las guías no ofrecen alternativas terapéuticas claras para estos pacientes, añadía.

En la clínica es relativamente fácil clasificar pacientes con IC sistólica y pacientes con IC y función sistólica preservada, pero existe un área gris con superposición de cambios anatómicos y funcionales en los que probablemente esa clasificación suponga una excesiva simplificación, matizaba.

### **Fisiopatología y nuevas dianas terapéuticas**

Entre los sistemas que, a su modo de ver, tienen probabilidad de aportar nuevas dianas terapéuticas en un futuro más inmediato están los productos avanzados de glicación (AGE), que ejercen acción sobre las proteínas en la matriz extracelular y sobre receptores.

Los AGE se ven aumentados en plasma, un proceso bien conocido en la diabetes, por ejemplo. No obstante, también se produce este fenómeno con la mayor edad, otros factores de riesgo e incluso factores de riesgo diferentes de los clásicos. La unión de las fibras de colágeno por parte de estos productos en la pared extracelular aumentaría la rigidez cardiaca y vascular. “Hoy sabemos que hay receptores tisulares y solubles de estos AGE. Los segundos, sobre todo, podrían ser un biomarcador de actividad de este sistema o tener una función protectora al bloquear los AGE en sangre. Los tisulares, a su vez, podrían mediar la degeneración cardiaca y vascular que condicionan estas moléculas”, planteaba.

## Relación entre RAGE y enfermedad cardiovascular

Los AGE tienen, por una parte, una acción directa sobre el miocardio y los vasos mediante el establecimiento de “puentes” en la matriz extracelular (*crosslinks*) que condicionan rigidez. Por otro lado, se unen al receptor y actúan produciendo sobre todo desarrollo de aterosclerosis y degeneración cardíaca o vascular, continuaba el Dr. González-Juanatey.

Aunque no abundan datos clínicos, el grupo de Hannover –uno de los más activos en este campo– ha relacionado la autofluorescencia de la piel con la disfunción diastólica (Willemsen S, et al. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 76-82), y ha descrito una relación directa con la capacidad funcional de los pacientes (medida en consumo máximo de oxígeno), recordaba. El equipo del propio Dr. González-Juanatey ha registrado la relación entre los productos unidos al receptor (RAGE) y enfermedad cardiovascular, y relación independiente de los RAGE con el pronóstico al margen de los indicadores clásicos (Raposeiras S et al. *Am J Cardiol* 2011;107:938-944). Los AGE también han sido útiles como predictores de desarrollo de IC post-infarto (Raposeiras S, et al. *Cardiovascular Diabetology* 2012; 11: 102-112). El registro CARDS (Colhoun HM, et al. *Diabetes* 2011; 60: 2379-2385) es otro trabajo en el que se establece el valor predictivo de RAGE como biomarcador de enfermedad cardíaca coronaria en pacientes con diabetes tipo 2.

Resumiendo afirmaba: “Las posibilidades en términos de nuevas dianas serían actuaciones para romper las uniones de la matriz extracelular con los AGE o para bloquear el receptor”.

## Actividad metabólica de la grasa epicárdica

El otro sistema, íntimamente ligado con el anterior, sobre el que se ha ido acumulando conocimiento en los últimos tiempos es el de las adipoquinas.

El grupo del Dr. González-Juanatey (González-Juanatey JR et al. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(Supl 2):9-16) ha demostrado la existencia de una relación directa entre actividad del eje AGE-RAGE y la actividad metabólica de la grasa, “sobre todo de la grasa epicárdica”, precisaba.

Hace años que se sabe que la grasa es un órgano endocrino de primera magnitud: produce gran cantidad de hormonas, entre ellas las adipoquinas que también se producen en otros tejidos y guardan una relación directa con la capacidad de utilización de la energía y la viabilidad de células

del sistema cardiovascular. En ciertos aspectos sería un contrabalance frente al sistema AGE-RAGE, especialmente adiponectina, pero también otra serie de adipoquinas, que han demostrado efectos de protección, sobre todo en utilización de la energía de glucosa y ácidos grasos, que son las dos fuentes energéticas básicas del corazón, y en viabilidad cardiomiocitaria, planteaba.

Se ha observado (Teijeira E et al. *Cytokine* 2012; 60: 674-680) una relación entre los niveles de adiponectina en grasa epicárdica y el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica.

Por otra parte, la adiponectina producida por los cardiomiocitos tiene un efecto directo sobre la captación de glucosa, aumenta la captación de ácidos grasos (Piñeiro et al. *FEBS Lett* 2005. 579:5163-5169): “Ejerce una acción directa sobre el metabolismo cardiomiocitario, que es uno de los pilares de desarrollo futuro de prevención e incluso de tratamiento de pacientes con IC”.

Entre las nuevas adipoquinas, la nesfatina producida por los cardiomiocitos (Feijóo-Bandín et al. *Basic Research Cardiol.* 2013) tiene acciones funcionales a nivel de la utilización de la glucosa: incrementa los transportadores de glucosa en la membrana de los cardiomiocitos.

## Grelina, disfunción cardíaca y caquexia

El tercer eje de adipoquinas lo constituye la grelina. Es la adipoquina que más desarrollo experimental ha tenido en la relación con IC –advertía el primer ponente de la jornada–, en una doble vertiente: disfunción cardíaca y caquexia. También es claramente funcional, con una acción directa en la utilización de la glucosa por los cardiomiocitos. “Por lo tanto, podríamos especular que si la glucosa es el sustrato energético básico a través del cual podría afectarse la energética de los cardiomiocitos, existen potenciales dianas para aumentar el metabolismo de la glucosa”.

Además, las adipoquinas ejercen efecto sobre la disponibilidad, pudiendo inducir la muerte apoptótica (González-Juanatey JR et al. *Circulation* 2003;107:127-131).

Ante la necesidad de indagar sobre potenciales nuevas dianas terapéuticas y nuevos mecanismos que expliquen el fracaso en IC con función sistólica preservada, “intervenciones dirigidas a aspectos relacionados con la matriz extracelular, la energética y la cinética del calcio podrían contribuir a alcanzar el objetivo de todos los médicos, que no es otro que prolongar la vida de nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida”, concluía.

## Prevención cardiovascular global en el siglo XXI

DR. VALENTÍN FUSTER

*Director CVI Mount Sinai. Director CNIC*



El Dr. Fuster comenzaba su disertación sobre la descripción de tres cambios “cruciales” para la profesión médica en general. El primero de ellos es el paso de la medicina traslacional que lleva el conocimiento del laboratorio al paciente (que

a su entender ha invertido el flujo y pasa de la observación de lo que sucede al paciente para ir a la investigación básica).

El segundo es su propia definición del médico “del futuro”: un profesional con conocimiento suficiente para integrar sobre los aspectos clínicos convencionales de todos conocidos “una serie de epifenómenos moleculares y farmacológicos”.

El tercer punto es el concepto de medicina global, “planteado por primera vez en la revista Science en 2009 (S. Long et. al. Science 2009;324:1241.R Palmer Nat. Med. 2010;16:836) y al cual el número de abril de JAMA dedica varios artículos”.

Estas, indicaba, son las claves de los cambios en la medicina en las próximas dos décadas.

Sobre el devenir de la cardiología, el Dr. Fuster emplea la metáfora del paraguas “partiendo de algo focal para ir ampliando, abriendo el paraguas con el tiempo”. ¿Se mueve la cardiología o estamos atascados?, se preguntaba. Lamentablemente, considera, “deberíamos tener soluciones a problemas que aún no hemos solventado, aunque por otra parte estamos avanzando, realizando la transición de la enfermedad cardiovascular al concepto de salud.

Tres fenómenos que afectan a la cardiología específicamente: la transición de la idea de enfermedad compleja a la idea de salud. “Esto está dictado económicamente”, advertía. El segundo tema es la integración del corazón y el cerebro, pero no a nivel carotídeo ni coronario sino incluso al de la microcirculación cerebral. “La enfermedad neurodegenerativa, el alzheimer, tiene mucho que ver con factores que producen la enfermedad cardíaca”, aseveraba.

El tercer punto es la tecnología: imagen, ómica, regeneración celular y “aunque hay quien diría que los cambios de estilo de vida no constituyen una metodología, a mí me parece la más compleja de las cuatro”.

### 1912-1990: Hitos en el campo de la cardiología

Desde el hallazgo de James B. Herrick en 1912 “a partir de la observación de un paciente, que le llevó a ser considerado el ‘padre’ de la trombosis coronaria sin haber visto el coágulo”, hasta hallazgos de más reciente factura, el Dr. Fuster hacía a continuación un repaso de hallazgos de especial relevancia en la materia.

Partía en su relato de la inclinación personal, inspirada por un tutor, por el estudio de las plaquetas y la experimentación con un modelo animal de enfermedad de von Willebrand (documentada en V Fuster, L Badimon et. al. J. Clin. Invest 1978;61:722 y V Fuster, L Badimon et al. Circ. Res. 1982; 51:587).

De ahí a otro hito, el interés por indagar sobre la oclusión de bypass coronarios (20% en los primeros seis meses) y la constatación de que el injerto de aortas resistentes a aterosclerosis se transformaban en el huésped no portador de la enfermedad de von Willebrand (JH Chesebro, V Fuster et al. N. Engl. J. Med. 1982; 307:73).

Poco después, se publicaría “el primer ensayo con aspirina en humanos, en el cual se redujo la oclusión del injerto del 30 a tan solo el 105, un resultado espectacular” (JH Chesebro, V Fuster et al. N. Engl. J. Med. 1982; 307:73 y JH Chesebro, V Fuster et al. N. Engl. J. Med. 1984; 310:209). “Históricamente no se considera el primer ensayo con aspirina en humanos, pero eso solo se debe a que en el ensayo añadimos dipiridamol que, según observamos pronto, carecía de efecto”, matizaba.

Entre 1990 y 1995 la colaboración con Erlin Falk empieza a dar frutos y muestran que “son las placas pequeñas las que causan el IM y que la

enfermedad es difusa” (documentado en V Fuster et al. NEJM 1992; 326:242 - 1992; 326:310).

### Del ensayo con rapamicina al estudio FREEDOM

El siguiente paso son estudios con rapamicina “en cuya evaluación se usaron resonancias magnéticas *in vivo* en un modelo animal para evaluar el proceso fibrótico tras la angioplastia, con resultados espectaculares en cuanto a ausencia de proliferación de tejido conectivo” (Gallo R, Fuster V, Badimon JJ et al. Circ 1999; 99; 2164 y M Poon, JJ Badimon, V Fuster. Lancet 2002;359:619).

Del desencuentro con el laboratorio fabricante después de que este encargara a un equipo de Brasil el estudio RAVEL (MC Morice, et al. ESC-Sept 2001) surgió el estudio FREEDOM, “como una suerte de demostración de que se pueden encontrar fondos, se puede investigar y publicar al margen de la industria farmacéutica”, contaba.

A pesar de la frustración puntual, el Dr. Fuster explicaba que partiendo de ese punto él y sus colaboradores llegaron al concepto clave de enfermedad cerebrovascular, con una técnica que alterna resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) y muestra cómo el síndrome metabólico define un tipo de enfermedad aún más difusa que la cardiovascular en su sentido tradicional. La publicación de FREEDOM en The New England Journal of Medicine (New Engl. J. Med 2012; 367: 2375) tuvo como consecuencia una llamada del editor al despacho del Dr. Fuster, al que felicitó “porque los dos estudios con mayor factor de impacto en la historia de la publicación fueron este... y su anterior y pionero trabajo sobre aspirina”.

### La detección precoz de los sujetos de riesgo

Hace cinco años, explicaba este especialista, un grupo heterogéneo de representantes de la industria farmacéutica, aseguradoras de salud y otras compañías, le propusieron un trabajo orientado a la detección precoz de sujetos de riesgo, y de ahí nació la iniciativa conocida como HRP-Bioimage 2010-2015 (V. Fuster, et al. - AHJ 2010;160:49).

Entre los numerosos estudios en curso en materia de predicción temprana, el equipo de Borreguero en el CNIC está trabajando con el valor predictivo de la región ilio-femoral. “Ahí está el futuro”, advertía este experto.

“Estoy convencido de que en cinco años podrán hacerse las dos pruebas por menos de 50 dólares: obtener imágenes en 3D de la ilio-femoral y evaluar la calcificación coronaria para identificar sujetos de riesgo en fase muy temprana”, aseguraba.

Por otro lado, existen evidencias de que a más factores de riesgo, mayor es el número de lesiones lacunares en el cerebro y más acusado el declive de la función cognitiva. Teniendo en cuenta que la enfermedad degenerativa es la que mayores costes genera (N Engl J Med 2013;368:1326) el Dr. Fuster recomienda a sus colegas volver su mirada y su atención al cerebro.

Hace unos años, según su relato, él mismo tomó la decisión de implicarse en el campo de la promoción de la salud, que insiste en denominar así en lugar de usar el más manido término *prevención*. En el primer comité de esta naturaleza del cual formó parte, “ocho de los trece integrantes eran economistas”, y en sus primeras indagaciones observaron: que la población no cree que esté en riesgo, que a los políticos no les interesan los crónicos, que el fenómeno implica comunicarse con entidades heterogéneas -industria de la alimentación, el transporte- y que la atención sanitaria es enormemente heterogénea, incluso dentro de un área geográfica concreta. Sus conclusiones serán publicadas en diciembre en Scientific America.

### Programas eficaces de promoción de la salud

Dentro de estos programas considera imprescindibles y enormemente eficaces los dedicados a la educación infantil, “a sabiendas de que la conducta adulta se desarrolla realmente entre los 3 y los 5 años (The American Journal of Medicine 2013; 126, 27-35). De ahí su participación en proyectos escolares y su “irrupción” en Barrio Sésamo, donde hizo que el monstruo de las galletas dejara de comerlas todos los días para hacerlo una vez por semana y donde tiene su propia réplica: el *muppet* conocido como Dr. Valentin Ruster.

Otros proyectos para la promoción de la salud, como el que lleva a cabo en Cardona, han mostrado la enorme eficacia que pueden tener este tipo de iniciativas “si no se complican y se basan en principios sencillos y sólidos”, decía. Así, explicaba que los grupos de apoyo para el control de factores de riesgo cardiovascular “en una fórmula similar a la de alcohólicos anónimos nos han enseñado que el altruismo humano es una fuerza muy poderosa, con resultados espectaculares en la mitad del tiempo previsto en cuanto a reducción de factores de riesgo”.

## Tratamiento antitrombótico en el SCA con y sin elevación de ST



DR. JOSÉ LUIS FERREIRO  
Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

El Dr. José Luis Ferreiro, del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona) daba comienzo a su intervención en el encuentro subrayando que su disertación se centraría en ciertos aspectos del síndrome coronario agudo (SCA), ya que en este campo existe una gran cantidad de factores a considerar y controversias que afectan a la duración de la terapia, entre otros muchos aspectos. Su presentación, en consecuencia, se centraría en la elección de los inhibidores del receptor P2Y12.

La inhibición de este receptor es una diana terapéutica establecida. Todas las aceptadas para la clínica en las guías son agentes orales (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Sobre estos dos últimos “si hubiera que definir qué les diferencia de clopidogrel sería que actúan de una manera más rápida, son más potentes y tienen menos variabilidad que el primero”, indicaba este especialista.

### El problema: la variabilidad de clopidogrel

Clopidogrel -valoraba- es un excelente fármaco con el cual se tiene una larga experiencia en todo el espectro de pacientes con SCA. Como referencia recuperaba los datos del estudio CURE (Yusuf S et al. N Engl J Med 2001;345:494-502), que mostraba el beneficio de añadir clopidogrel a la monoterapia con aspirina.

“Es algo de sobra conocido, pero sigue habiendo un porcentaje nada despreciable de pacientes que pese a esta doble terapia continúan teniendo eventos isquémicos en el seguimiento”, matizaba. Una de las hipótesis que se barajan al respecto es la respuesta subóptima al fármaco en ciertos pacientes, una variabilidad (documenta-

da en Angiolillo DJ et al. Am J Cardiol 2006;97:38-43) que los nuevos tratamientos tratarían de atenuar.

La primera respuesta a este reto fue el estudio CURRENT (Mehta SR et al. NEJM 2010;363:930-42), que analizaba los efectos de la duplicación de la dosis de clopidogrel. No obstante, el resultado global del estudio es negativo.

### Entre la potencia y el riesgo de hemorragia

A partir de ese punto, se plantean otras estrategias. Sobre los estudios TRITON y PLATO, que analizan prasugrel (vs. clopidogrel) y ticagrelor (vs. clopidogrel), respectivamente, aclaraba para su interpretación que mientras el primero estaba dirigido a pacientes ya orientados a intervencionismo, el segundo era más amplio.

“En términos de eficacia, ambos fármacos han demostrado un beneficio en prevención de eventos isquémicos en SCA, si bien este beneficio se consigue a expensas de un discreto incremento del riesgo hemorrágico, un aspecto que ha generado controversia”, recordaba. Este fenómeno -razonaba- es lógico y se va a dar siempre: la administración de un fármaco más potente reduce eventos isquémicos pero puede presentar un incremento en el riesgo de sangrados. “Es una obviedad, pero hay que recordarlo”, puntualizaba este especialista.

### Análisis de subgrupos, algo a lo que aferrarse

Pasando a las indicaciones de las guías, el Dr. Ferreiro traía a la consideración de la audiencia las del American College of Cardiology, la American Heart Association y la European Society of Cardiology.



DR. BORJA IBÁÑEZ  
CNIC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid



DR. JAVIER SANZ  
Mount Sinai Medical Center, New York



DR. ANTONIO FERNÁNDEZ-ORTIZ  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Las guías conceden a prasugrel y ticagrelor en SCA e IAM indicación de clase 1 con nivel de evidencia B. Lo que las guías no aclaran es en qué pacientes usar cada uno de los fármacos, ya que no hay estudios que los hayan comparado directamente.

“El análisis de subgrupos es un modo de resolver esto”, aventuraba, si bien hacía hincapié al matizar la limitación metodológica que implica realizar este tipo de análisis. “Los análisis de subgrupos son meros generadores de hipótesis, pero al no existir estudios que comparen directamente los fármacos, ofrecen una posibilidad”, explicaba.

“Con todas estas precauciones –insistía– en pacientes diabéticos, el balance de CURRENT, TRITON y PLATO parece que favorece a prasugrel” (Wiviott SD et al. *Circulation* 2008;118:1626–36).

En prevención de trombosis del *stent*, aunque los tres fármacos son eficaces, también la balanza se inclina del lado de prasugrel (Ferreiro JL et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:433–45).

En pacientes con SCA que no van a intervencionismo los datos para prasugrel son del estudio TRILOGY, presentado recientemente (Roe et al. *N Engl J Med* 2012; 367:1297–1309), que no observa beneficios, mientras que sí se registran en el estudio con ticagrelor.

Asimismo, este último resulta especialmente eficaz en pacientes con insuficiencia renal (James S et al. *Circulation*. 2010;122:1056–1067). Por otro lado, el ictus previo es una contraindicación absoluta para prasugrel, pero no para ticagrelor.

El balance de EA (efectos adversos) (Wallentin L et al. *NEJM* 2009;361:1045–57) registra disnea en 13,8 y 7,8% de los grupos de ticagrelor y clopidogrel, respectivamente, e incremento de los valores basales de creatinina y ácido úrico menores para el segundo.

El subgrupo de IM con elevación del segmento ST (STEMI) merece unas consideraciones específicas. Los datos de su equipo están recopilados en Ferreiro JL et al. *Thromb Haemost* 2013 [Epub ahead of print]. En esta serie de pacientes se ha observado una falta de respuesta inhibitoria plaquetaria adecuada a clopidogrel en el 90% de los casos.

Se está ampliando el registro de pacientes para comprobar el hallazgo, indicaba.

## Nuevos agentes: aún existe un margen de mejora

Respecto a los fármacos nuevos, sí es posible que al tener un inicio de acción más rápido y ser más potentes sean opciones terapéuticas más adecuadas. Sobre los datos reportados por Parodi (en Parodi G et al. *J Am Coll Cardiol* 2013), el beneficio de prasugrel es mayor, con el matiz de que “en este escenario aún tenemos un margen de mejora, estos nuevos fármacos tampoco son la panacea”.

Por otro lado, cangrelor, aún en fase de desarrollo, podría suponer una buena alternativa para este tipo de pacientes, planteaba. También es un inhibidor de P2Y12, endovenoso, que actúa en segundos. Una vez se suspende la infusión, en una hora el paciente recupera los niveles normales de actividad plaquetaria, “un aspecto importante”, señalaba el Dr. Ferreiro.

Recientemente se han dado a conocer los resultados del estudio CHAMPION PHOENIX con este fármaco (Bhatt DL et al. *N Engl J Med* 2013; 368:1303–1313), que

comparaba cangrelor con clopidogrel. Según este trabajo, a las 48 horas hay un beneficio en cuanto a reducción de eventos con la administración de cangrelor. Independientemente del futuro específico de la aprobación del fármaco, que está sujeta a múltiples factores, incluida la abundante competencia, este especialista valora que se trata de una potencial buena opción para las primeras horas en las cuales la protección de la inhibición plaquetaria no es suficiente.

En casi todos los estudios hay un *cluster* de eventos en las primeras 24 horas que probablemente sea debido a que aún no ha dado tiempo a que sean totalmente eficaces las terapias orales que se administran en la actualidad, planteaba.

## En busca del sweet spot de la antiagregación

En resumen, el objetivo es colocar al paciente en el *sweet spot* en el cual se da el equilibrio entre los riesgos hemorrágico e isquémico, concluía.

En casi todos los estudios hay un *cluster* de eventos cardiovasculares dentro de las primeras 24 horas que probablemente sea debido a que aún no ha dado tiempo a que sean totalmente eficaces las terapias orales que se administran en la actualidad

## *Infarto agudo de miocardio con elevación de ST: terapias cardioprotectoras*

El Dr. Borja Ibáñez, cardiólogo intervencionista del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, comenzaba aclarando que su intervención estaba “centrada en las formas de reducción de extensión de la necrosis por IAM, una necesidad que se basa en el conocimiento de que el tamaño final del infarto es uno de los principales determinantes de mortalidad en los pacientes a medio y largo plazo”.

### **Carrera contra el reloj hasta la reperfusión**

“Hoy en día el tratamiento del IAM es una contrarreloj hasta la reperfusión”, explicaba, un hecho que constatan tanto las guías estadounidenses como europeas sobre la certeza de que “el tiempo es músculo”.

La principal reducción de la mortalidad en pacientes con IAM se debe, según constatan trabajos publicados desde 1996 hasta esta misma década (Boersma et al. Lancet 1996; 348: 771-75 y Gersh et al. JAMA. 2005;293:979-986), a una reperfusión precoz, especialmente durante las dos primeras horas.

Hay una zona en riesgo que, por diferentes mecanismos, puede sobrevivir sin necrosarse después de la isquemia: es el “miocardio salvado”. Las terapias para el IAM no son otra cosa que intentos por aumentar el miocardio salvado y reducir la proporción de miocardio necrosado, recordaba el especialista.

### **Métodos para aumentar el miocardio salvado**

Además del tiempo y la reperfusión, el grupo de Murry, Jennings y Reimer (Circulation 1986; 74: 1.124-1.136) demostró que en modelos animales de experimentación había alguna terapia capaz de reducir el tamaño del infarto, en un fenómeno que dio en llamarse “precondicionamiento”: con breves episodios de oclusión y reperfusión previa reduciendo notablemente el tamaño del infarto en IAM.

Hay diferentes estrategias que se han probado eficaces para reducir el tamaño del infarto –continuaba–: Mecánicas (la angioplastia primaria, el condicionamiento y la hipotermia) y farmacológicas –probadas o en fase de estudio (trombolisis, agentes antiplaquetarios y fármacos con otras indicaciones como ciclosporina, adenosina, agentes metabólicos, betabloqueantes y otros).

### **La angioplastia primaria como la mejor opción**

La angioplastia primaria es mucho mejor que la fibrinolisis en la reducción de la tasa de eventos para diferentes tiempos de retraso (documentado en Pinto et al. Circulation;124:2512-21): El retraso “aceptable” es de 120 minutos, es el margen dentro del cual la angioplastia primaria sigue siendo más beneficiosa, indicaba el Dr. Ibáñez.

En función del momento en el cual se trata al paciente, la angioplastia primaria extiende su acción reductora de la extensión del infarto por encima de las 12 horas (el margen a partir del cual la trombolisis prácticamente no surte efecto en cuanto a miocardio salvado).

El trabajo de Vinten-Johansen (Vinten-Johansen et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285:H579-88) vino a demostrar que el postcondicionamiento, breves episodios de oclusión y reperfusión después de una oclusión prolongada, también puede reducir el tamaño del infarto, “un hallazgo que generó gran interés por su potencial aplicación en la clínica”, afirmaba el especialista.

El hallazgo se repitió en pacientes en los trabajos del equipo de Ovize de la Universidad de Lyon, el más reciente publicado en JACC (Am Coll Cardiol. 2012;59:2175-81).

No obstante, matizaba que no todos los estudios sobre postcondicionamiento han arrojado resultados positivos. Tal es el caso del reciente trabajo de un equipo del Hospital Clínico de Barcelona en el European Heart Journal (Eur Heart J. 2012;33:103-12).

### Pericondicionamiento en el periodo de isquemia

Investigadores daneses (Lancet 2010;375:727-34) amplían el concepto refiriéndose a ‘pericondicionamiento’, durante el periodo de isquemia, obteniendo protección, “un hallazgo revolucionario por sencillo en su aplicación”.

Por otra parte, más allá de la isquemia, el Dr. Ibáñez traía a la consideración de los presentes el concepto de daño por reperfusión, que algunos trabajos cifran en el 50% del daño ocasionado en el miocardio. Es un objetivo importante para las terapias que buscan reducir el tamaño del infarto.

### Ciclosporina para el daño por reperfusión

Esta es la base sobre la cual también el grupo de Ovize estudió el impacto de la administración de ciclosporina como estrategia para minimizar el daño por reperfusión (Ovize et al. N Engl J Med 2008; 359:473-481), con resultados positivos para la utilización del fármaco -administrado antes de la reperfusión-. En cur-

so para analizar esta estrategia está el estudio CIRCUS, añadía.

Entre las otras posibilidades (adenosina, antiplaquetarios) el Dr. Ibáñez señalaba que los segundos, “muy importantes” han sido objeto de un análisis específico (INFUSE-AMI) que muestra reducción del tamaño del infarto, publicado en JAMA el año pasado. Ese efecto se ha observado también en moduladores metabólicos como la solución de glucosa, insulina y potasio, así como en el empleo de betabloqueantes (Ibáñez et al. Circulation 2007;115:2909-16).

Este último trabajo venía a zanjar una controversia para cuya resolución faltaban datos “y tiene una repercusión potencialmente importante en la clínica, ya que los betabloqueantes tienen una indicación de clase 1 en las guías por vía oral y en las 24 horas siguientes, mientras que estos datos avalan su empleo intravenoso antes de la reperfusión para la reducción del tamaño del infarto”.

Al término de su intervención planteaba que el siguiente paso fue el estudio METOCARD CNIC, para el cual se han reclutado más de 300 pacientes en diferentes ciudades españolas y cuyo protocolo ya ha sido publicado.

## Resonancia magnética para evaluar el infarto agudo de miocardio

Para aquellos no familiarizados con la resonancia magnética (RM), el Dr. Javier Sanz, director de la Unidad de Imagen Cardiovascular del Mount Sinai Medical Center, presentaba los cuatro tipos principales de imagen obtenidas con RM “que tienen utilidad clínica y en términos de investigación de IAM”.

### Cuatro tipos de imágenes obtenidas con RM

La primera de ellas es la ‘imagen de cine’, que muestra simplemente la función miocárdica sin limitaciones de ventana acústica. Eso facilita la visualización de todos los segmentos y valorar también el ventrículo derecho, indicaba. Se trata de una imagen que se obtiene sin contraste y, típicamente, los pacientes tienen que realizar apneas para obtenerla.

El segundo tipo es la imagen *black blood* (sangre negra), imágenes estáticas, “pero que muestran caracterización tisular”. El tercero lo constituye la perfusión miocárdica, con administración de contraste, que permite apreciar zonas de isquemia, característicamente más oscuras porque el contraste no llega a ellas.

### El realce tardío (LGE), *last but not least*

El cuarto “y quizá más importante” es el realce tardío (LGE por sus siglas en inglés), que consiste en la administración del contraste seguida de una espera de 5-15 minutos antes de tomar las imágenes. En ellas, el miocardio normal se muestra de color negro, mientras que el miocardio infartado aparece en color blanco. “Debido a la resolución espacial se

puede determinar el grado de transmuralidad del infarto”, añadía el especialista.

“Hoy en día la RM es el *gold standard* para la cuantificación de los volúmenes ventriculares, de la función ventricular y de la masa”, recordaba (documentado, entre otros, en Francois et al. *Radiology* 2004;230:389; Cranney et al. *Circulation* 1990;82:154; Pennell et al. *Eur Heart J* 2004;25:1940 y Fieno et al. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2124).

A entender del Dr. Sanz, “la técnica del realce tardío (LGE) es probablemente la que tiene mayor utilidad en la práctica clínica, no solo en la valoración del SCA sino en el campo de la RM cardiaca en general”. En la LGE, a la que dedicaba la siguiente parte de su intervención en el encuentro científico, el contraste se acumula en las zonas de cicatriz y, aunque por mecanismos ligeramente diferenciados, funciona tanto en el infarto agudo como en el infarto crónico.

La técnica ha mostrado superioridad respecto al ECG (Engblom et al. *Am Heart J* 2003;146:359), el PET (Klein et al. *Circulation* 2002;105:162), el SPECT (Wagner et al. *Lancet* 2003;361:374) y el ETT (Nelson et al. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1248) en la detección del IM. Su precisión fue analizada en un trabajo multicéntrico (Kim et al. *Circulation* 2008;117:629) que mostraba índices de sensibilidad para detectar el IAM que oscilan entre el 95 y el 99%, y también cercanos al 99% para la localización de la zona dañada.

### Algunos marcadores pronósticos independientes

La obstrucción microvascular, que puede detectarse por LGE, se asocia con peor pronóstico, siendo la forma tardía “como cabía esperar” un marcador de pronóstico más severo. En este tipo de lesión, el contraste tarda en acumularse, ofreciendo una imagen inicial “en negro” que parece miocardio normal, y cambia a miocardio infartado cuando se espera a que el contraste pueda acumularse en la zona (Rochitte et al. *Circulation* 1998;98:1006).

Además de la administración de contraste, el Dr. Sanz planteaba la posibilidad de visualización del edema, “un campo en el que hemos trabajado mucho, entre otros en colaboración con el Dr. Ibáñez, con el especial interés que despierta su potencial utilidad para la evaluación de fármacos que reducen el tamaño del infarto”.

Desde el punto de vista clínico, el edema puede ser útil porque en imagen LGE el tamaño del infarto se mantiene constante durante los prime-

ros días después del infarto, con las variaciones del remodelado, y el edema típicamente, que se observa durante las primeras semanas, sugiere que el proceso es “relativamente” agudo.

Así, se pueden combinar las dos técnicas, edema y LGE, para determinar el área en riesgo, utilizando ambas en modelos preclínicos para ver qué fármacos merece la pena probar en estudios posteriores. Esta posibilidad ha sido analizada entre otros, por el Dr. Ibáñez, al que el Dr. Sanz se refería específicamente en este punto de su disertación (Ibáñez et al. *Circulation* 2007;100:1992).

### Aplicaciones diagnósticas de RM, el día a día

Entre las aplicaciones de la RM cita en primer lugar las de naturaleza diagnóstica “ya incorporadas a la práctica clínica diaria”, además de las pronósticas “todavía en un momento de evolución”.

Así, se puede emplear la RM para el diagnóstico del IAM “aunque desde el punto de vista logístico esta aplicación es complicada”. Considerando los pacientes con SCA, tanto IM como angina inestable, la comparación de la RM con diferentes técnicas, esta tiene una especificidad y sensibilidad entre moderadas y altas que resultan superiores a las propias de los marcadores séricos y el ECG (Cury et al. *Circulation* 2008;118:837, entre otros).

Para el diagnóstico diferencial de IAM, miocarditis (viral) y Takotsubo, así como complicaciones como los trombos miocárdicos, el Dr. Sanz planteaba una serie de ejemplos y, a continuación, centrándose en los trombos, los datos de dos análisis (Mollet et al. *Circulation* 2002;106:2873 y Srichai et al. *Am Heart J* 2006;152:75) que muestran que la ECG tiene un alto grado de especificidad para su detección, pero no tanta sensibilidad como la RM.

Además, añadía, la RM puede diagnosticar infarto del ventrículo derecho en pacientes sin evidencia clínica, hemodinámica ni electrocardiográfica, puede demostrarlos hasta en un 25% de los casos (descrito en Masci et al. *Circulation* 2010;122:1405).

### Precisión al cuantificar el tamaño del infarto

Al hilo del planteamiento del Dr. Ibáñez sobre el tamaño del infarto como marcador pronóstico, este especialista indicaba que su cuantificación precisa por RM (en datos de Larose et al. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1 y Wu et al. *Heart* 2008;94:730) “sugiere que con un umbral de corte de 23% del ventrículo izquierdo infartado, se

registran peores índices de evolución en cuanto a recuperación de la función ventricular”.

También la obstrucción microvascular es un predictor de eventos, con aval en estudios de la década de los 90 hasta la actualidad.

## Caso Clínico:

### *Paciente diabético con STEMI uso/cambio de fármacos antitrombóticos*

El Dr. Antonio Fernández-Ortiz, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, era el responsable de la última parte de la mesa, con la presentación de un caso clínico muy reciente (dos semanas antes de este encuentro científico).

Se trata de un caso que se presenta de urgencia por teléfono desde un hospital regional para poner en marcha una angioplastia primaria en la noche de un día festivo. Es un varón de 62 años, diabético y con antecedentes de colesterol alto que recibía tratamiento para ambos factores de riesgo. Se presenta con dolor torácico opresivo de 30 minutos de duración. En ese momento los valores de presión arterial son normales y con ST elevado en la cara anterior.

El intensivista envía una foto del electrocardiograma por móvil. El paciente está en ritmo sinusal (90 latidos por minuto) y elevación ST “no muy acusada”, matizaba. La impresión es un infarto de poco tiempo de evolución.

La primera pregunta, dado ese escaso tiempo de evolución es si hay alternativa a la angioplastia primaria. Para el Dr. Ibáñez es crucial saber cuánto tiempo se tarda en llevar al paciente a la sala de hemodinámica, y se refiere a las guías europeas para recordar que el límite es de 90 minutos, “pero dadas las complicaciones en los traslados que nos enseña la experiencia”, él se inclina por la fibrinólisis en el hospital de origen para que, si el paciente llega con ST normal no se practique la coronografía y, si hay dudas, realizar el cateterismo. Considerando la edad y la presentación el plazo es aún menor según las guías, se matizó.

Intensivista y hemodinamista lo discuten y llegan a la decisión de dar la alerta de hemodinámica y no practicar la fibrinólisis. La pregunta siguiente es qué tratamiento antitrombótico emplear y cuál es el papel de los nuevos antiagregantes. El Dr. José Luis Ferreiro se inclina por carga de aspirina, prasugrel y heparina sódica antes del trasla-

Ahora empieza a estudiarse más, aunque no abundan las evidencias sobre este particular, la hemorragia intramiocárdica como predictor de evolución. “Y también el edema puede aportar información pronóstica”, recordaba.

El moderador, Dr. Dangas, recordaba que los tiempos de acción de los fármacos no son iguales en pacientes con infarto, sino que suelen ser más prolongados, “otra variable a considerar”.

El Dr. Fernández-Ortiz añadía a la ecuación la circunstancia de que en muchos hospitales españoles está disponible clopidogrel pero no prasugrel y preguntaba si era conveniente realizar el cambio del primero al segundo cuando llegan al hospital. La primera respuesta es que sí precisamente por el tiempo de acción, siempre que esté indicado. El Dr. George Dangas avala la utilidad del cambio, “documentado en el estudio HORIZON”.

El ponente aclaraba que se administró aspirina, prasugrel y no heparina “que es una práctica irregular y sin protocolo” y se trasladó para angioplastia primaria. El paciente llega a los 45 minutos, se le practica la coronariografía diagnóstica y sorprende una lesión muy severa en el tercio proximal de la coronaria derecha. La lesión culpable está en la descendente anterior. Se realiza la angioplastia, con guía y aspirador de trombo y se practica una inyección después de la aspiración que consigue la reperusión del vaso.

Se coloca un *stent* directo bioabsorbible que se puede expandir. En este punto el Dr. González-Juanatey matiza que la evidencia con este *stent* es limitada y que él quizá no se habría “atrevido”, a lo cual añade la conveniencia de administrar nitroglicerina intracoronaria para definir con precisión la lesión y no sobreestimar su extensión.

El tratamiento al alta (día 6) incluía aspirina, prasugrel, bisoprolol, olmesartán a dosis bajas, atorvastatina, omeprazol e insulina lantus. Un paciente joven con dos lesiones importantes habría requerido quizá una RM para la evaluación del daño, se sugería al final, aunque los miembros de la mesa consideraban que no es necesaria y que los medios al alcance de los profesionales muchas veces no lo permiten.

## Hipertensión arterial 2013: Anticipándose a las Guías de Práctica Clínica



DR. ENRIQUE GALVE  
Hospital Universitario  
Vall Hebrón, Barcelona

El Dr. Enrique Galve, del Hospital Universitario Vall Hebrón de Barcelona y presidente de la Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología, impartió la primera ponencia de la mesa sobre prevención cardiovascular.

Las últimas guías americanas de hipertensión (HTA) tienen nueve años: las JNC VII son de 2004, y aunque “se oye cada año que las JNC VIII están a punto de publicarse, es difícil que vaya a suceder este año” –ironizaba al comienzo de su intervención–. Con respecto a las guías europeas, parece que las novedades se darán a conocer “muy pronto”, porque en el encuentro sobre HTA celebrado en Milán a mediados de junio ya se publicaba una actualización sobre el último *update*, que fue el de 2009.

No es fácil anticiparse a las novedades, que en materia de HTA van “al ralentí”, aunque hay aspectos que merece la pena comentar sobre publicaciones de los últimos tres años, apuntaba el especialista.

La primera de ellas trata sobre la HTA “ligera” (de clase I), que no llega a 160/100. Una revisión de la base de datos Cochrane (Diao et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012) examinaba a pacientes de estas características, sin enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) previa, integrados en estudios de aproximadamente 4-5 años. De acuerdo con sus resultados, todos los *ratio* de riesgo cruzan el intervalo de confianza. “Por consiguiente, no se aprecian diferencias en mortalidad global, ictus, enfermedad coronaria ni eventos totales”, observaba.

### Tratar o no la hipertensión de clase I

De esos datos extraía el Dr. Galve que cualquiera de los presentes probablemente trataría a sujetos con valores de 155/95 comprobados repetidamente. No obstante, considera que si dichos sujetos carecen de CVD no hay evidencia de que el tratamiento vaya a proporcionar un beneficio clínico claro. Lo que sí se proporciona en dichas circunstancias, a su modo de ver, es un mayor efecto de retirada por efectos adversos (EA) frente a placebo, “algo totalmente lógico”.

Esto da lugar a que los médicos alberguen ciertas dudas sobre cómo tratar, y en qué momento tratar la HTA, algo inusual para una condición tan prevalente y omnipresente en el ejercicio diario de la profesión, valoraba este experto.

Un sondeo de la Sociedad Europea de Cardiología entre profesionales médicos implicados en el tratamiento de la HTA (Redón et al. J Hypertens 2011;29:1633-16369) aprecia que los facultativos tienen una opinión próxima a lo que la revisión de la que hablábamos sugería: “Están satisfechos con una presión arterial (PA) sobre  $131,6 \pm 9,5$  mmHg, prácticamente cruzando esa cifra mágica de los 140; preocupados con cifras de  $148,8 \pm 11,3$  mmHg y sí que creen necesario adoptar medidas de acción de forma inmediata con cifras sobre 168”.

### La dificultad: gran variabilidad de la PA

“El tratamiento de la HTA es difícil, y lo es por la enorme variabilidad de las cifras, que oscilan en estos pacientes de



DR. PEDRO MORENO  
Mount Sinai Medical  
Center, New York



DR. CARLOS G  
SANTOS-GALLEGO  
Mount Sinai Medical  
Center, New York

forma reiterada y sucesiva, en ocasiones durante la misma visita”, continuaba el Dr. Galve. Algo de lo que se tiene constancia, apuntaba en este momento de su disertación, es que cuanto mayor es la variabilidad entre visitas mayor es el riesgo (documentado en Muntner et al. Hypertension 2011; 57: 160-6).

La implicación clínica de esta certeza es la consideración de los fármacos según su acción en relación con la variabilidad, afirmaba.

Así, los antagonistas del calcio especialmente, pero también los diuréticos, disminuyen en cierto grado el efecto de la variabilidad intraindividual, frente a fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina: IECAS, ARA II “e incluso betabloqueantes, que lo hacen en menor grado” (documentado en Webb AJS et al. Lancet 2010; 375: 906 - 15).

### **La hipertensión refractaria, un reto creciente**

En el otro extremo del espectro estaría la HTA resistente, también llamada refractaria, que según apuntaba el ponente, en los últimos tiempos está cobrando mayor importancia.

Sobre esta forma presentaba los datos de un estudio español con más de 68.000 pacientes que tenían HTA resistente, definidos como individuos en los que los valores de PA están por encima de 140/90 tras la administración de tres fármacos antihipertensivos, entre ellos al menos un diurético tiazídico (De la Sierra et al. Hypertension 2011; 57: 898-902).

En términos poblacionales, la HTA de este tipo es frecuente (en este trabajo, 12,2%). No obstante, matizaba que en este tipo de estudios tiende a darse un sesgo, ya que se incorporan a la muestra individuos tratados en unidades de HTA, que suelen tratar los casos más complejos. “Lo que es importante es que de esos 8.000 pacientes, dos terceras partes tenían HTA ‘veraz’, pero el resto no, algo que puede comprobarse con el MAPA Holter de PA de 24 horas”, añadía.

La HTA resistente suscita la cuestión del tratamiento con antialdosterónicos. “Desgraciadamente, hay muy poca información en cuanto a ensayos con estos agentes”, lamentaba. El Dr. Galve citaba al respecto los datos del estudio ASPIRANT (Václavík et al. Hypertension 2011;57:1069-1075), que comparaba espironolactona con placebo y presentaba sus resultados según MAPA. En el grupo de intervención con el fármaco la PA sistólica descendió una media de 14±11 mmHg, “una cifra muy elevada tratándose de MAPA, y con valores no tan

acusados para la PA diastólica”, advertía.

Cada vez está más extendida la noción -continuaba este experto- de que no puede considerarse que hay HTA resistente si el paciente no ha recibido tratamiento antialdosterónico.

### **Las nuevas formas de bloquear la aldosterona**

A su modo de ver, estas terapias no han recibido la atención que merecen porque las patentes de espironolactona y eplerenona han expirado. Ahora la industria está investigando otras formas de bloquear la aldosterona vía síntesis. Ya hay varios inhibidores de la aldosterona-sintasa en marcha.

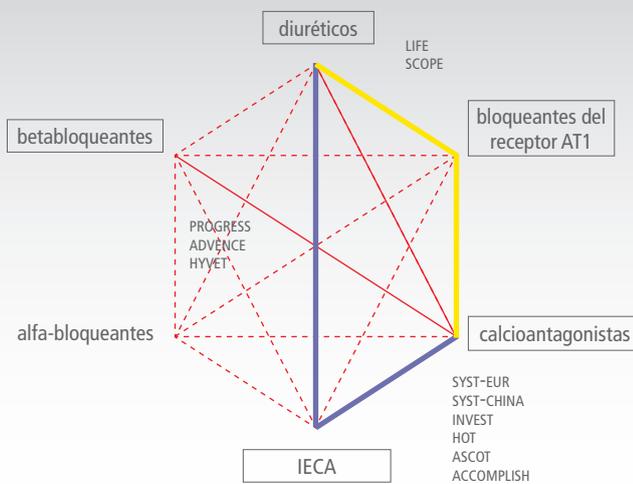
Por otra parte, indicaba que un meta-análisis que compara clortalidona con hidroclorotiazida (Roush et al. Hypertension 2012; 59: 1110-1117) sugiere que la primera ha obtenido en general mejores resultados en términos de reducción de eventos, quizá por ser más potente, “a pesar de que HCTZ se prescribe 20 veces más frecuentemente”. De hecho, recordaba que el emblemático estudio ALLHAT se realizó con clortalidona.

### **Buscando a los más potentes de cada clase**

Uno de los temas fundamentales en cuanto a HTA resistente es la búsqueda de fármacos más potentes, dentro de la misma clase. Así, mostraba las diferencias entre ARA II registradas en un trabajo de 2007 (Fabia et al. J Hypertension 2007;25:1327-1336). “Entre ellos, los primeros que salieron al mercado tenían menor potencia, algo que suele suceder”, indicaba. A este respecto también destacaba el estudio OLIVUS sobre olmesartán (Hirohata et al. Atherosclerosis 2012; 220; 134-138). En dicho trabajo se pudo observar que el tratamiento con olmesartán aporta una mejoría a largo plazo de los resultados clínicos, vistos a través de los cambios del volumen de ateroma que parece ser un marcador fiable de futuros acontecimientos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares.

A partir de este punto recordaba las recomendaciones sobre combinaciones resumidas en el “famoso” diagrama hexagonal (Mancia et al. J Hypertens 2007;25:1105-1187). “Las combinaciones ofrecen más eficacia, lo cual está claro”, afirmación avalada por diversos trabajos (Fogari et al. Clin Drug Investig 2010;30:581-597) sin olvidar el impacto que supone la utilización de las dosis óptimas (Weir et al. J Clin Hypertens 2011;13:404-412).

## Posibles combinaciones de fármacos hipertensivos



Mancia et al. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187

### Más allá de innovaciones farmacológicas

El tratamiento de la HTA ha experimentado un cambio de rumbo, más allá de las innovaciones farmacológicas. Es el caso de la denervación renal. “El procedimiento, que están realizando hemodinamistas, electrofisiólogos y radiólogos intervencionistas está implementándose rápida-

mente. En España ya se han llevado a cabo 150 procedimientos, más de 5.000 en todo el mundo, con evidencia, pendiente de ser ampliada y perfeccionada”, señalaba.

Se trata de un procedimiento con una tasa de complicaciones sorprendentemente baja, de cuyos resultados han informado los estudios SIMPLICITY 1 y SIMPLICITY 2, con el 3 ya en marcha. “El paso del tiempo no muestra un repunte de la HTA”, añadía.

Para la selección de pacientes se están elaborando consensos en España y Europa. “La Sociedad Europea de Hipertensión ha elaborado un documento de posicionamiento con las indicaciones de esta terapia, publicado en el *Journal of Hypertension* el mes de mayo de 2012”, informaba el ponente.

Otro procedimiento intervencionista es la terapia de activación de los baroreceptores carotídeos (BAT), con implante de generadores unilaterales (antes eran bilaterales y de mayor tamaño), estudiado en un trabajo pivotal (Alnima T et al. *Cardiol Res Pract Epub Jun 2012*).

Sus conclusiones: El manejo de la HTA sigue siendo objeto de debate; el tratamiento de la HTA de grado ligero, en ausencia de patología CV, no es perentorio; el tratamiento farmacológico ha visto escasas novedades; una importante proporción de pacientes necesitarán terapias de combinación y las terapias emergentes en la HTA se dirigen al intervencionismo.

## Placa vulnerable vs. paciente vulnerable

El Dr. Pedro Moreno, director de Investigación Traslacional y Cardiología Intervencionista del Mount Sinai Medical Center, recordaba la noción de que la enfermedad coronaria estable es una enfermedad silenciosa, o que se controla muy bien con fármacos “hasta la aparición súbita de eventos agudos que pueden ser muerte, IM, accidente cerebrovascular y, cada vez con mayor frecuencia, hospitalización y revascularización urgente”.

Los eventos dependientes de placa vulnerable “o de sangre vulnerable” son generalmente ocasionados por lesiones no obstructivas y son, tras la estratificación de riesgo, raros en realidad, entre el 3 y el 4%, mucho menos de lo que se estimaba hace unos años, apuntaba.

### Pacientes con enfermedad vascular sistémica

La trombosis obstructiva tiene lugar en la descendente anterior o en la coronaria derecha y generalmente ocurre con una placa que suele llamarse *innocent bystander*, es decir, no hay implicación de la placa en la trombosis. “Incluso se dan ocasionalmente casos de pacientes con trombosis intracoronaria sin placa”, apuntaba.

El paciente vulnerable con lesión obstructiva puede diagnosticarse generalmente por técnicas sencillas no invasivas ambulatorias como ecocardiografía de esfuerzo o prueba de esfuerzo normal, muy vigente en Estados Unidos por efecto de la reforma sanitaria (Obamacare).

La patología siempre va a existir, añadía, “la clave es verla desde la perspectiva actual de equilibrio entre costes y beneficios, ya que no es posible obtener tantas imágenes como quisiéramos para identificar estas lesiones”.

Un trabajo del Dr. Fuster y el Dr. Ambrose (J Am Coll Cardiol. 1988;12:56-62) mostraba que la mayoría de estas lesiones eran teóricamente no obstructivas en un angiograma previo (de 6 meses a 2 años). Es una noción que cambió la manera de valorar la patología, señalaba.

Simultáneamente, proseguía el Dr. Moreno, se da el problema de que cuando la enfermedad coronaria se analiza por placa, las lesiones realmente obstructivas son las que evolucionan a oclusión total en un plazo de cinco años, las que se diagnostican por prueba de esfuerzo y por angiografía (Alderman et al. JACC 1993).

Las técnicas de imagen, añadía este experto, son la respuesta a cómo enfrentarse a las situaciones de placa no obstructiva. “Así, se enfrentan a las lesiones obstructivas con reserva de flujo fraccionario (*fractional flow reserve*), ya que hay evidencia en la literatura reciente de que ambas técnicas son de utilidad para estratificar el riesgo de este tipo de lesiones mirando hacia el futuro en términos de eventos que el paciente va a sufrir”, aseveraba.

Recientemente, el equipo del Dr. Falk (Falk E, et al. Eu Heart J 2013;34:719-728) ha planteado que la placa vulnerable es aquella con las características que conocemos hace 20 años, a excepción de la rotura del *fibrous cap* y la trombosis.

### La particular composición de la placa culpable

Con los conocimientos de la histología e inmunohistoquímica de las lesiones culpables es posible aproximarse al mismo patrón en el paciente que aún no tiene síntomas pero que podría tener este tipo de lesión.

Numerosos estudios llevados a cabo a lo largo del tiempo por el propio equipo del Dr. Moreno (Moreno PR, Narula J. JACC 2013 (In-Press), por citar el más reciente), muestran que en los pacientes con angina inestable o IM la placa culpable tiene una composición distintiva, con mayor cantidad de material necrótico, más macrófagos, menos colágeno y más neovascularización.

Hace solo un mes, el equipo de Jagat Narula firmaba una caracterización histopatológica de la placa (J Am Coll Cardiol. 2013;61:1041-1051). Estudios *in vivo* de los últimos cuatro años sobre

la placa culpable han observado caracterizaciones específicas, como la morfología de cápsula fibrosa fina (TCFA por sus siglas en inglés), obstrucción con lumen menor de 4 mm<sup>2</sup> de área y un *plaque burden* (porcentaje de la placa respecto al diámetro total del vaso) mayor del 70% (Stone GW, et al. NEJM 2011;364:226-35). Dados estos tres factores, el riesgo de eventos a 3 años es del 17%. Son placas poco frecuentes, en esta serie solo el 4,6%, pero “de una malignidad elevada”, advertía el Dr. Moreno.

### Muerte súbita en premenopáusicas fumadoras

Por otra parte, la erosión es importante porque es la causa más prevalente de muerte súbita en mujeres premenopáusicas fumadoras. En Francia, donde se está elevando el porcentaje de este tipo de pacientes, el fenómeno es concomitante con el aumento del hábito de fumar en este grupo poblacional.

El flujo de reserva fraccional (FFR, por sus siglas en inglés) es un concepto sencillo: la relación entre la PA distal a la estenosis comparada con la PA proximal. No obstante, para poder evaluarlo objetivamente es necesario aislar los efectos de la microcirculación (administrando adenosina). El umbral de severidad es un FFR inferior a 0,8.

“Esto es importante porque cuando se aleatorizó la angioplastia con *stent* a PCI (intervencionismo coronario percutáneo) guiado por FFR frente a PCI guiado por angiografía, se redujeron los eventos coronarios en un 5%”, señalaba (documentado en Pim AL, et al. NEJM 2009;360:213-224).

### PCI guiado por FFR vs. tratamiento médico

El hallazgo condujo –relataba el especialista– al estudio FAME II, que mostró que cuando se emplean como resultados muerte, IM y revascularización urgente, el PCI guiado por FFR es mucho más eficaz que el tratamiento médico. “Este último generó problemas hasta el punto de que el comité ético interrumpió el estudio para evitar complicaciones en los pacientes asignados a esa rama”.

### La evolución de la enfermedad en el mundo

Al abordar la terapia, el Dr. Moreno recordaba un artículo conmemorativo del 200 aniversario de la revista New England Journal of Medicine, en el cual los Dres. Nabel y Braunwald muestran que la tasa de mortalidad/100.000 habitantes empieza a

caer a partir del año 1969, “cuando la enfermedad coronaria empezó a ser tratada”. Más adelante, las estatinas y otros avances han conseguido que la enfermedad coronaria haya ido generando una mortalidad mucho menor”.

Otro balance similar es el de la última edición de 2012 la revista JACC (Journal of the American College of Cardiology), en la cual se indica que desde la década de los 60 se ha ganado un promedio de 11,2 años de vida con el tratamiento de esta enfermedad. Los cuatro países en los que el descenso ha sido más acusado son Japón, Suiza, Italia y España, especificaba. Similares son las conclusiones divulgadas en *Circulation*, también en 2012.

A continuación destacaba las mejoras obtenidas con estatinas, en un recorrido por algunos de los trabajos más destacados en la materia. Entre ellos subrayaba la regresión de la placa observada en porcentajes del 68 y el 71% de los pacientes

sometidos a regímenes farmacológicos intensivos de estatinas (Nicholls et al. *NEJM* 2011; 365: 2078-87), hallazgo confirmado por el equipo del Dr. Narula (Narula J, et al. *JACC* 2009;54:49-57).

Un reciente editorial firmado por el propio ponente destacaba el papel crucial de la resolución de la inflamación en la regresión de la placa (*JACC Imaging* 2012;5:178-181).

Además, avanzaba datos de un estudio de inminente publicación sobre el efecto de las altas dosis de estatinas para la reducción del contenido lipídico en lesiones coronarias obstructivas severas, mediante espectroscopía de infrarrojo cercano -una patente propia-, FFR e IVUS (Kini A, et al. *JACC* 2013 (In-Press). Sus hallazgos sugieren que una terapia agresiva con estatinas modula la composición lipídica de la placa de ateroma, lo cual puede contribuir a su estabilización o regresión, si bien “queda indagar si será posible revertir las placas obstructivas a no obstructivas”, matizaba.

## Caso Clínico:

### *Paciente diabético hipertenso con cardiopatía isquémica crónica y con HDL bajo*

El Dr. Carlos G. Santos-Gallego, del Instituto Cardiovascular del Mount Sinai Medical Center, presentaba el segundo caso clínico del día: Un varón de 54 años, hipertenso, con diabetes tipo II, consumidor de 6 cigarrillos al día durante un periodo de 18 años, con cardiopatía isquémica crónica y HDL bajo. Despierta del sueño con dolor intenso en el pecho (de 10 en una escala de 10). En el servicio de urgencias se observa elevación de ST (1-2 mm) en V5/V6 con descensos en V1-V4. Se activa el protocolo para STEMI (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) y se administra al paciente aspirina y prasugrel.

El ECG muestra taquicardia sinusal, eje normal y contracciones ventriculares prematuras (PVC, por sus siglas en inglés) aisladas. La frecuencia cardiaca es de 110, la PA 150/93 mmHg. La proyección caudal anteroposterior de la angiografía muestra estenosis de 99% y flujo TIMI de grado 1.

Tras la trombectomía y la implantación de *stent* se dio el alta sin complicaciones en un plazo de dos días. El tratamiento al alta incluía aspirina y ticagrelor, olmesartán y atorvastatina.

#### Seguimiento: cómo mejorar el perfil lipídico

En la consulta de seguimiento la analítica muestra los siguientes niveles: PA 122/73, IMC 31,1, Hb A1c 6,9%, TC 160, HDL 31, LDL 71, Trig 216. La pregunta es: “¿Cómo mejorar el perfil lipídico de este paciente?”

Se planteaba entonces que la seguridad y eficacia de la terapia hipolipemiente con estatinas está avalada por diversos trabajos. Así, un reciente meta-análisis de 14 ensayos con más de 90.000 pacientes sugería que cada 40 mg/dL de descenso en los niveles de colesterol LDL suponen una reducción del 21% del riesgo de eventos CV (Baigent C. *Lancet* 2005; 366:1267-78). Esta observación derivó en la recomendación del objetivo de LDL-C por debajo de 70 mg/dL en prevención secundaria (NCET ATP III. *JAMA* 2001; 285: 2486-97).

#### La noción de riesgo residual de las estatinas

No obstante, persiste el concepto de “riesgo residual” asociado a las estatinas, la idea de que a

pesar de la notable reducción de los eventos con este tipo de tratamiento, aún hay un considerable número de episodios que sigue presentándose. En otras palabras: “Si la terapia con estatinas previene un porcentaje de eventos que oscila entre el 20 y el 30%, eso significa que entre un 70 y un 80% de ellos van a seguir produciéndose”.

Se consideraban también en la presentación de este caso las dificultades registradas en cuanto a la consecución de esos objetivos: solo en un 42% de los pacientes en las series europeas (Kotseva K. *Atheroscler* 2008; 197:710-7) y un 41% en las estadounidenses (Asheikh-Ali AA. *Am J Cardiol* 2006;98:1231-3), con la particularidad de que cuanto mayor es el riesgo del paciente, menores sus probabilidades de llegar al objetivo (Waters DD. *Circulation* 2009;120:28-34).

Por otra parte, el estudio PRIMO ha registrado intolerancia a estos fármacos en más del 10% de casos (Bruckert E. *Cardiovasc Drug Ther* 2005;19:403-14).

Así, con un LDL de 72, caben tres posibilidades: no hacer nada, sustituir atorvastatina por rosuvastatina o añadir ezetimiba. No obstante, hay que considerar que la administración de la mayor dosis aprobada de estatinas ofrece únicamente un descenso adicional limitado del LDL-C a costa de incrementar la incidencia de efectos adversos, un planteamiento que hizo suyo el controvertido estudio ENHANCE (Kastelein JJ. *NEJM* 2008;358:1431-43).

### Debate: importancia de los niveles de HDL-C

Por otra parte, si además el paciente presenta un HDL-C de 31, hay que preguntarse si este nivel sigue siendo relevante, incluso con niveles considerablemente bajos de LDL-C.

Además de las evidencias epidemiológicas, de las cuales se hizo referencia a algunas de las más significativas durante la presentación del caso, recordaba que el HDL-C es un factor predictor de reestenosis (Sukhija R. *Am J Cardiol* 2007;100:777-80) y mortalidad (Sattler KJ. *Eur Heart J* 2009;30:1894-902) después del PCI y de mortalidad tras SCA (Wolfram RM. *Am J Cardiol* 2006;98:711-17).

A estos datos se añade un meta-análisis de 2007 (Nicholls SJ. *JAMA* 2007;297:499-508), que incluía los estudios REVERSAL, CAMELOT, ASTEROID y ACTIVATE, según el cual para que se produzca una regresión en la placa de ateroma son tan necesarios las reducciones de LDL-C (<87 mg/dL) como los incrementos de HDL-C (> 7,5%).

De nuevo se plantea una disyuntiva: tratar o no

el HDL-C y, de hacerlo, elegir terapia farmacológica o de otra clase.

En esta materia, los enfoques emergentes son las estrategias no farmacológicas relacionadas con el estilo de vida (documentadas en Santos-Gallego CG. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:305-8), los fibratos (objeto del meta-análisis de Jun M. *Lancet* 2010;375:1875-84), la niacina, las glitazonas, los inhibidores de la CETP y las nuevas terapias.

Con niacina ha sido muy discutido el estudio AIM-HIGH, sobre el cual se enfatizaba su controvertido diseño, ya que uno de los criterios de inclusión eran las concentraciones de LDL-C de 40-80 mg/dL, lo cual clasifica a estos pacientes en un perfil de muy bajo riesgo. Dado que cuanto mayor es el riesgo basal, más fácil es demostrar los beneficios de una intervención, se duda de si la población elegida para este estudio es la más adecuada. Asimismo se considera que el tamaño de la muestra posiblemente sea escaso para demostrar una mejoría en objetivos clínicos; por ejemplo, el ensayo clínico REVEAL (que estudia anacetrapib) distribuirá aleatoriamente >30.000 pacientes y el ensayo clínico HPS2-THRIVE (Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), más de 25.000 pacientes.

Respecto a las glitazonas se comentaron los estudios PROACTIVE, PERISCOPE y CHICAGO, que muestran reducción de mortalidad, IAM, ictus y revascularización; reducción del volumen de ateroma y reducción de la progresión del espesor íntima-media (IMT por sus siglas en inglés), respectivamente.

En cuanto a inhibidores de la CETP se presentaron datos del propio ponente sobre rutas metabólicas (Santos-Gallego CG. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:20-35) y se hizo hincapié en que ni los modelos animales ni los humanos han resultado concluyentes. En consecuencia, hay en la bibliografía científica autores en contra de su inhibición (Ritsch A. *Circulation* 2010;366, entre otros) y a favor de esta estrategia (Kuivenhoven. *NEJM* 1998;86).

Entre las nuevas opciones para obtener la elevación de los niveles de HDL-C se plantearon el empleo de resverloglix, la infusión de Apo A-I Milano y otras formas de Apo A-I/HDL, así como la inhibición de miR33.

Como conclusiones se recordaba que el HDL muestra una relación inversamente proporcional con el riesgo CV, lo cual lo convierte en un objetivo “legítimo” de las terapias ateroprotectoras. Todo ello con la salvedad de que es necesario encontrar marcadores de función HDL mejorados y que aunque hay nuevas terapias para esta diana, es necesario ser cautos.

# 4 FIBRILACIÓN AURICULAR 2013: NUEVAS GUÍAS, NUEVOS TRATAMIENTOS Y NUEVOS PROCEDIMIENTOS

## Los nuevos anticoagulantes orales. ¿Siempre superiores a los dicumarínicos? ¿Existe efecto de clase?



DR. FERNANDO WORNER  
Hospital Arnau de  
Vilanova, Lleida

El Dr. Fernando Worner, del Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), señalaba en los primeros momentos de su intervención que la utilización de los NACO (nuevos anticoagulantes orales) constituye “uno de los temas más candentes y por ese motivo también de los más controvertidos de la cardiología mundial actual”.

Comenzando por la cuestión del efecto de clase “que se abordó en varias de las sesiones de la jornada anterior”, el Dr. Worner matizaba que “no es lo mismo, y no hay que confundir, la condición de *ser* de una clase de fármacos con *tener* efecto de clase”.

Para profundizar en la cuestión recomienda la lectura de un artículo divulgado en JAMA (Finlay A. et al. JAMA 1999;282:1371-1377), sobre cómo deben llevarse a cabo comparaciones entre fármacos de una misma clase que no han sido enfrentados en ensayos clínicos directamente entre sí. “Para aceptar que dos fármacos tienen efecto de clase deberían cumplir tres requisitos: compartir mecanismo de acción, efectos farmacológicos y (clave en esta cuestión) efectos clínicos similares (eficacia y seguridad) a una dosis determinada en poblaciones con el mismo tipo de pacientes”.

### Difícil asumir efecto de clase en la práctica

Abundan los ejemplos -decía recordando la intervención del Dr. Ibáñez- de que es muy difícil asumir el efecto de clase en la práctica, con las diferencias que entraña administrar metoprolol u otro betabloqueante en la fase aguda del IM. En cuanto a betabloqueantes en insuficiencia cardiaca (IC), afortunadamente sí ha habido comparaciones directas,

que han establecido las diferencias entre administrar carvedilol o metoprolol. Respecto a las estatinas -continuaba-, unas han resultado eficaces en el SCA y otras no. “Pero si en algún contexto es difícil asumir el efecto de clase es en un proceso biológico en el que la variabilidad es tan grande como la hemostasia; de modo que no podemos considerar que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los antiagregantes plaquetarios, etc. sean todos iguales”, afirmaba el especialista.

A entender del Dr. Worner la mejor definición del efecto de clase es la que en su intervención del día anterior hizo el Dr. Enrique Galve: “No es lo mismo ir a la misma clase que ser el primero de la clase”.

Lo primero que se observa al comparar dabigatrán, rivaroxabán y apixabán es su diferente mecanismo de acción, “aquí ya se incumple la primera premisa para el efecto de clase, ya que dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, mientras que los otros dos son inhibidores del factor X”. Sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas son también diferentes y “muy importante”, su posología es distinta.

Los tres estudios (RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE, respectivamente) se diseñaron como estudios de no inferioridad respecto a warfarina, con un número de pacientes muy significativo, seguimientos parecidos (dos años)... pero había una diferencia determinante entre ellos -advertía- rivaroxabán (estudio ROCKET) se movió en un contexto de pacientes de mayor riesgo embólico, con una media de CHADS2 de 3,5 y además el cumplimiento según INR objetivo en el grupo de warfa-



DR. VIVEK REDDY  
Mount Sinai Medical  
Center, New York



DRA. MARIE-NOELLE S. LANGAN  
Mount Sinai Medical  
Center, New York

rina (también en el estudio ROCKET) fue mucho menor que en los otros dos ensayos.

El estudio RELY comparó warfarina con dos brazos de dabigatrán (a dosis de 150 y 110 mg) independientemente de las características de los pacientes; ROCKET estableció la comparación con una única dosis rivaroxabán y en ARISTOTLE (apixabán) se utilizó una estrategia que el ponente considera “muy inteligente”: la comparación se realiza con dos dosis diferentes de apixabán, “pero no en dos ramas distintas, sino administradas en función de las características del enfermo y su riesgo hemorrágico”.

### **No inferioridad respecto a warfarina en todos**

Todos los estudios demuestran no inferioridad respecto a warfarina, pero hay casos en los que se aprecia superioridad: dabigatrán 150 (en AVC/embolia sistémica) y el conjunto del estudio de las dos dosis de apixabán. Los tres redujeron de forma muy significativa la incidencia de hemorragias intracraneales. En conjunto -resumiendo- se puede concluir que dabigatrán 150 tiene el mejor perfil de eficacia (con el peaje de aumentar ligeramente las hemorragias mayores y el logro de disminuir mucho las cerebrales) y el mejor perfil de eficacia y seguridad sería para la combinación de las dos dosis de apixabán.

Contestando a la pregunta sobre efecto de clase: no se puede asegurar que exista entendiendo como “efecto de clase” que sea indiferente administrar uno u otro de estos fármacos, aseveraba este experto.

### **Comparar sin warfarina: la paradoja hispánica**

A continuación, el Dr. Worner hacía un paréntesis para referirse a “la paradoja hispánica”: que explica como la contradicción entre el análisis exhaustivo y matizado de estos estudios “con warfarina” mientras que en nuestro medio se utiliza mayoritariamente acenocumarol. “Estamos asumiendo que acenocumarol es igual a warfarina, porque toda la evidencia de los ACO antivitamina K en fibrilación auricular se basa en la warfarina y todas las comparaciones de NACO se han realizado frente a warfarina, algo que hay que dudar que sea lícito, dejando un espacio a la autocrítica”.

La segunda pregunta planteada en la sesión, respondida en segundo lugar, es si estos son siempre superiores a dicumarínicos. “Basándonos en la evidencia científica tendríamos que decir que todos muestran como mínimo no inferioridad frente a warfarina, que dabigatrán 150 muestra superioridad en eficacia y la administración apropiada de apixabán 2,5 o 5 mg muestra superioridad en eficacia y no inferioridad en seguridad, y que todos reducen algo tan trascendental como las hemorragias intracraneales frente a warfarina”.

La Sociedad Europea de Cardiología, en las guías de 2010, recomendaba de forma tajante y ampliamente los nuevos anticoagulantes como preferibles a los antivitamina K en la gran mayoría de los pacientes con fibrilación auricular no valvular (Camm AJ et al. Eur Heart J (2012) 33: 2719-2747).

En el análisis de subgrupos, añadía, es absolutamente consistente que en todos ellos siempre es favorable el NACO frente a la antigua warfarina. Desde el punto de vista es rotunda “y casi justificada” la euforia con la que estos fármacos se presentaron, valoraba el especialista. De todas formas, también aclara que el entusiasmo de los titulares periodísticos del tipo “Se acabó el sintrom” no llegó a plasmarse en la práctica y aún existe prevención para utilizarlos, especialmente entre las autoridades desde el punto de vista económico.

### **Propuesta: seleccionar los candidatos idóneos**

El balance en términos estrictos de complicaciones clínicas evitadas no es tan espectacular, y en el recuento de pacientes libres de eventos hemorrágicos, sin caer en el derrotismo, y por criterios económicos, hay que considerar que en la vida real podría ser útil seleccionar a los pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse realmente, plantea. Los subgrupos de mayor beneficio pueden ser aquellos con CHADS más elevado. Además, aquellos con un control inadecuado de INR, más proclives a las complicaciones, serían otra posibilidad, analizando los datos de dabigatrán (Wallentin L. et al. Lancet 2010;376:975-983), rivaroxabán y apixabán 2,5, que ha conseguido los mejores resultados en función de esta variable en pacientes mayores de 80 años, peso inferior a 60 kg y niveles de creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl.

Una última reflexión al respecto es que en la utilización de NACO es imprescindible asegurar el buen cumplimiento terapéutico, “de otro modo pueden producirse más problemas que con sintrom, al realizarse menos controles”. Su propuesta es el test de Morisky-Green para valorar si un paciente tiene más o menos probabilidades de ser un cumplidor.

No se ha encontrado la piedra filosofal, aunque ya hay pacientes que se están beneficiando de estas terapias, que no hay que desdeñar. El Dr. Worner “mira hacia el futuro” cuando dice que “la eficacia de estos tratamientos es mejorable, su seguridad también, los que parecen más eficientes requieren dos dosis diarias, y aún falta un antídoto para las complicaciones hemorrágicas”.

Los fármacos que están en marcha actualmente son fundamentalmente dos, ambos inhibidores del factor X: betrixabán (algo rezagado en cuanto a fase de estudio) y edoxabán.

El primero tiene una vida media bastante larga (una dosis diaria bastaría) y una baja tasa de eliminación renal.

Edoxabán cuenta con dos estudios en fase III. Uno de ellos, que se dará a conocer en el próximo congreso europeo de cardiología, se centra en trombosis venosa profunda. El estudio, en FA (ENGAGE), “es el que realmente nos interesa”.

Este fármaco también se administra en una única dosis diaria y tiene una excreción renal inferior al 35%.

El estudio ENGAGE tiene un diseño muy atractivo, incluye a más de 21.000 pacientes y prueba dos dosis diferente (30-60 mg). Los pacientes se agruparán por grado de CHADS, y en la población de alto riesgo se reducirá la dosis, como se hizo en el ensayo de apixabán. Los resultados se darán a conocer a finales de este año en el encuentro anual de la American Heart Association.

## *Fibrilación auricular: ablación vs. antiarrítmicos ¿Cuándo, cómo y a quién?*

Tomaba la palabra el Dr. Vivek Reddy, director del Departamento de Electrofisiología del Mount Sinai Medical Center, anunciando que en su presentación abordaría tres temas: ablación en la fibrilación auricular (FA) paroxística, en la FA persistente y “un grupo especial de pacientes, aquellos con FA e insuficiencia cardiaca”.

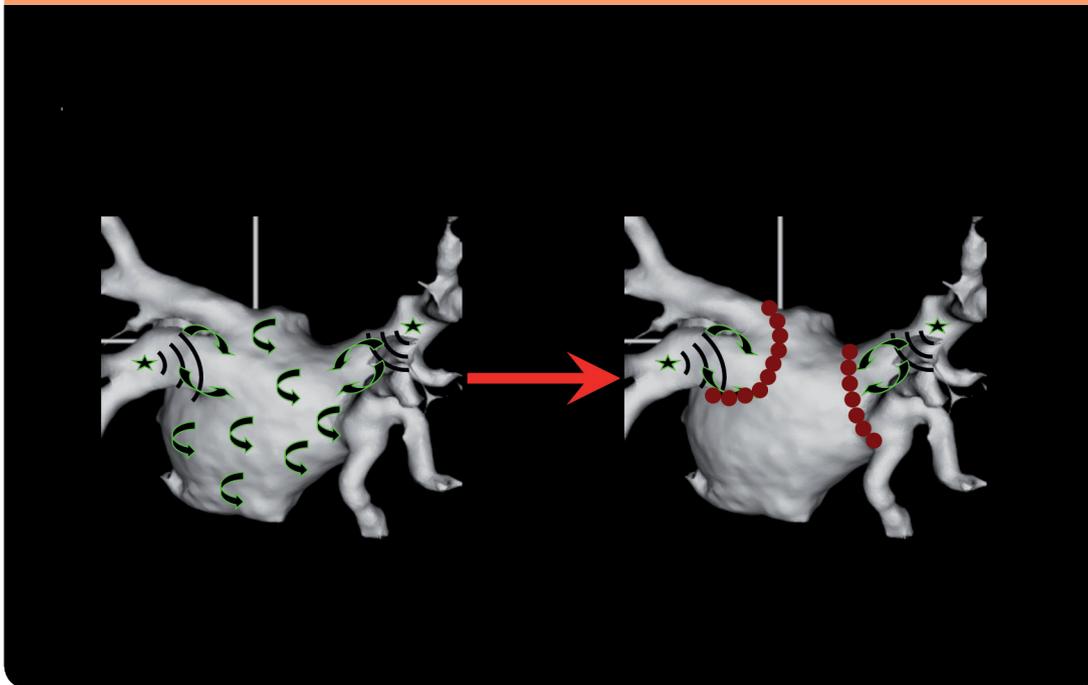
Los primeros pasos en este campo, recordaba el especialista, se dieron con las observaciones de Haisaguerre hace más de una década (Haisaguerre, et al. N J Med; 1998: 339:659) sobre pacientes con AF paroxística, en cuanto a un desencadenante en las venas pulmonares. Si se les practicaba una ablación, era posible obtener resultados. Desde aquella primera observación el procedimiento ha evolucionado, “una historia en la que no vamos a profundizar aquí”. La clave de la cuestión es practicar alrededor de las venas pulmonares activas unas lesiones en forma de circunferencia que crean una barrera impenetrable para los impulsos eléctricos que provocan la FA.

Las guías más recientes (Fuster V et al. J Am Coll Cardiol; 2011: 57:223-42), que son de 2011 pero van a ser actualizadas este mismo año, consideran la ablación una buena terapia de segunda línea, después del fracaso terapéutico con un fármaco, independientemente del sustrato: paciente sin enfermedad cardiaca estructural, con HTA, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca.

### **El fallo: cuando se restablece la conexión**

No obstante, reconocía que “la ablación también puede fallar”, en pacientes con desencadenantes distintos de las venas pulmonares, aunque estos son la excepción. La mayor parte de las veces, el problema es el siguiente: recordando que el objetivo es una serie continua de lesiones por ablación, el mecanismo de aislamiento no es solo la necrosis la combinación de necrosis y lesión reversible. Así, cuando creamos una serie de lesiones de ablación se puede dar necrosis

### FA paroxística: ablación con catéter



rodeada de una zona de edema y, con el tiempo, el edema disminuye y se presentan brechas a través de las cuales se restablece la conducción, y la fibrilación (hipótesis formulada en Arujuna A, et al. *Circ Arry*; 2012; 5:691 sobre un modelo animal y en Ren JF, et al. *Echocardiography* 2001, 18:503 con pacientes humanos). Se ha observado que nuestra capacidad de aislar las venas es muy buena de forma aguda, no tanto en términos permanentes.

Con todo, no hay motivos para estar totalmente desalentados. Quizá haya cambios técnicos que superen esta dificultad ahora que la hemos identificado, razonaba el ponente. Sin afán de profundizar mucho en esta cuestión en particular, el Dr. Reddy citaba como ejemplos la utilización de anestesia general para mantener la estabilidad del catéter, obtener imágenes para garantizar que este entra en contacto con el tejido... “Según datos de nuestro equipo (Miller MA et al. - AHA 2011), después de la ablación el 93% de las venas permanecen aisladas.

Entre las mejoras técnicas que pueden contribuir a mejorar los resultados están las relacionadas con el contacto: “A fecha de hoy no hay un *feedback* ideal sobre el contacto durante el procedimiento. Hay catéteres de nueva generación que

tienen la capacidad de percibirlo e indican no solo que estamos tocando el tejido, sino la fuerza que ejercemos (documentado en el estudio TOCCAS-TAR, en el que está implicado el propio ponente y que está aún pendiente de obtener los resultados para su autorización en Estados Unidos)”.

#### **Aislamiento estable del 86% con criobalón**

Otra posibilidad son los catéteres de globo, como el de criobalón, que congela el tejido, y la tecnología de láser “muy interesante”, a entender de este especialista, ya que se manipula con facilidad para desplazarlo en la vena pulmonar. Hay estudios en curso sobre esta técnica, pero uno de los ya publicados (S.Dukkipati et al. *Circ Arrhy*, 2010; 3:266-273) muestra que a los tres meses el aislamiento es estable en un 85-86% de las venas. Los resultados son “muy satisfactorios”, sobre todo considerando que se incluían en aquellos datos operadores que utilizaban el dispositivo por primera vez y que, con la experiencia, los resultados serán aún mejores.

Por último en el apartado de tecnología mencionaría los dispositivos de navegación remota, “dos de los cuales ya están en el mercado,

aunque no es que sean tremendamente útiles”. Resulta interesante el LICU (siglas de Low Intensity Collimated Ultrasound), ya que permite ver el tejido. En general, hay tecnología en desarrollo que nos permitirá mejorar la tasa de eficacia del procedimiento, concluía.

En cuanto a la seguridad de la ablación, los problemas potenciales que más preocupan son el tromboembolismo, la estenosis de la vena pulmonar, el taponamiento cardiaco y la fístula atrio-esofágica. La última, aunque es una complicación rara, es devastadora, por lo que se han buscado diferentes maneras de prevenirla (documentadas en Pappone et al. *Circulation* 2004; 109:2724 y Scanavacca et al. *JCE* 2004; 15:960, 2004).

### Diferentes localizaciones para FA persistente

Por otro lado, en la FA persistente, el aislamiento de las venas resulta insuficiente, de manera que la ablación se practica en otras localizaciones. Los síntomas a los que da lugar en ocasiones (*flutter* atípico) se resuelven con un segundo procedimiento con mapeo (Patel & Reddy, *Circ-Array*, 2008;1:14-22). “Habitualmente a los pacientes con FA crónica que ingresan en la unidad para la ablación se les informa de que se les practicarán dos procedimientos y, aunque tiene bastante éxito, el objetivo sería lógicamente resolverlo en uno”, admite. En la actualidad se produce en la mitad de los casos aproximadamente, aclaraba el Dr. Reddy.

Por otro lado, añadía que en la evolución de FA paroxística a persistente y crónica se producen cambios estructurales (fibrosis y cambios eléctricos) que hacen más probable que las arritmias recurran (O’Neill et al. *Eur Heart J*, 2009;30:1105). Las probabilidades de éxito –continuaba– van asociadas al tiempo durante el cual el paciente haya tenido esta condición: a mayor plazo, mayor dificultad. Siempre es mejor intervenir antes de que la fibrilación se haga persistente.

En la evolución de FA paroxística a persistente y crónica se producen cambios estructurales que hacen más probable que las arritmias recurran. Las probabilidades de éxito de la ablación van asociadas al tiempo durante el cual el paciente haya tenido FA: a mayor duración, mayor dificultad.

En fase de estudio, con posibilidades de dar resultados en este campo en un plazo de 3 o 4 años está el Focal Impulse and Rotor Modulation (FIRM), objeto del ensayo CONFIRM (S.Narayan et al. *JACC*, 2012; 60:628).

La última cuestión que el Dr. Reddy abordaba en su ponencia era la ablación en pacientes con FA e insuficiencia cardiaca congestiva (CHF).

Se ha observado una mejora muy acusada de la función ventricular en este tipo de pacientes después de la ablación (Hsu et al. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-2383). “El trabajo que mostramos tiene más de 10 años, pero ha habido publicaciones posteriores consistentes con este estudio”, aclaraba.

### ¿Modificar la progresión de la enfermedad?

Otro concepto que cabe plantearse es qué pasaría si intentamos modificar la progresión de la enfermedad mediante simpatectomía renal, ya que hay evidencias de que el principal factor de riesgo para desarrollar FA es la hipertensión.

Un reciente análisis de esta técnica indagaba en sus efectos sobre la hipertrofia ventricular izquierda y las funciones sistólica y diastólica de pacientes con hipertensión resistente (Brandt et al. *JACC* 2012; 59:90), registrando una acusada mejora de la función en los sujetos sometidos a ablación. “También del año pasado es otro artículo divulgado en *JACC* por el equipo de Pokushalov en el cual se muestra mayor éxito de la ablación cuando se combina con denervación renal, aunque se trata de un estudio con pocos pacientes”, aclaraba.

Lo que hay que recordar es que la mayoría de los pacientes con FA no tienen hipertensión refractaria, de modo que habría que preguntarse si la simpatectomía podría beneficiar a esa mayoría que tiene HTA leve o controlada. Es posible que así sea, pero habrá que confirmar los resultados de los estudios iniciales al respecto (H Ahmed et al. *JCE* 2013; 25:503-9), matizaba finalmente.

## Caso Clínico:

### *Fibrilación auricular sometida a ablación*

La Dra. Marie-Noelle S. Langan, del Mount Sinai Medical Center, presentaba el caso de un varón de 40 años.

El paciente se presenta en la consulta para ablación por FA paroxística. El sujeto se había sometido a una ablación en 2004 en Irlanda, a raíz de la cual se vio un defecto septal auricular (ASD por sus siglas en inglés). En 2006 se le practicó otra ablación por taquicardia auricular y en ese momento se procedió al cierre del ASD. Posteriormente, en 2010 experimentó nuevos episodios de fibrilación auricular. El paciente estaba tratado con metoprolol 50 mg cada 8 horas y aspirina 81 mg diarios para profilaxis de ictus.

Acude para un nuevo procedimiento y en el examen físico no hay hallazgos sobresalientes. El ecocardiograma en 2D muestra aurícula izquierda ligeramente dilatada, fracción de eyección de 67% y función y tamaño ventricular izquierdos normales. Se establece la fecha de la ablación y vuelve para la tomografía. Se inicia terapia con warfarina dos semanas antes de la ablación.

En mayo se administró anestesia general y se practicó un acceso único transeptal a través del dispositivo de cierre del ASD. La ablación fue guiada por el sistema de mapeado electroanatómico NAVX, aislando todas las venas pulmonares con un trazado de circunferencia.

En junio de ese mismo año el paciente refiere episodios recurrentes y frecuentes de FA paroxística, con estado general muy empeorado respecto a su situación antes de la ablación. El tratamiento en ese momento eran metoprolol 25 mg cada 6 horas y warfarina. Se le preparó para una segunda ablación con un plan similar en cuanto a anestesia general con acceso transeptal por punción única.

Entonces se observó que, a diferencia de lo que suele suceder, todas las venas pulmonares estaban aisladas eléctricamente, y que permanecían aisladas tras la administración de adenosina.

Con isoproterenol a altas dosis se observaron contracciones auriculares prematuras (PAC) frecuentes en la aurícula izquierda, que iniciaban FA no sostenida y, en último término, FA sostenida. El mapeado permitió practicar la ablación en línea en la pared posterior de la aurícula izquierda que recuperó el ritmo sinusal, y permaneció aislada con la administración de 18 mg de adenosina.

Dos años después (en agosto) el paciente seguía en ritmo sinusal y solo se le trata con aspirina 81 mg al día.

“Aunque este que presentaba no es exactamente el caso más típico, sí es frecuente que informemos a nuestros pacientes de que es necesaria una segunda intervención para obtener una tasa de éxito aceptable”, explicaba la Dra. Langan (documentado en Weerasooriya R et al. JACC 2011; 57:160, 2011 y en Ouyang F et al. Circulation 2010; 122:2368, 2010). En realidad, el motivo más frecuente de recaída es que las venas pulmonares no estén debidamente aisladas, aclaraba la especialista.

En las reuniones del equipo de la Dra. Langan se consideran las expectativas de los pacientes y se hace hincapié en la importancia de seleccionar debidamente a los candidatos a beneficiarse de la intervención, así como el tiempo durante el cual sería conveniente el mantenimiento de los antiarrítmicos y anticoagulantes, proseguía.

#### Los porqués de la reconexión de las VP

Ha habido muchos estudios que indagan sobre los motivos de la reconexión de las venas pulmonares y la mejor manera de actuar en esta situación, apuntaba la ponente tras mencionar brevemente otro caso atendido en su unidad, un varón de 62 años al cual se habían practicado 5 ablaciones sin éxito antes de llegar a ser tratado por su equipo.

“Es frecuente que en estos estudios con mapeo se identifiquen venas pulmonares que no están aisladas” (Breithardt G et al. Herz 2008; 33:548-555 y KH Kuck et al. Presented at the German Cardiac Society, March 2013).

Uno de los factores a considerar a la hora de elegir pacientes adecuados para la ablación es que, lamentablemente, los estudios que muestran estos datos de recurrencia van unos años por detrás de las nuevas tecnologías. Así, aunque sus resultados parezcan desalentadores, hay mejoras que se pueden realizar y hay motivos para pensar, con seguridad, que de cara al futuro la tasa de éxito de la ablación va a seguir creciendo, razonaba.

“En nuestro laboratorio ahora mismo estamos viendo que la tasa de recaídas es mucho menor que hace cinco años”, concluía.

## Estado del arte del tratamiento de insuficiencia cardiaca



DR. DOMINGO PASCUAL  
Hospital Virgen de la  
Arrixaca, Murcia



DR. JASON C. KOVACIC  
Mount Sinai Medical  
Center, New York



DR. JEAN SEBASTIAN HULOT  
Mount Sinai Medical  
Center, New York



DR. JOSÉ MARÍA  
CASTELLANOS  
Mount Sinai Medical  
Center, New York

El Dr. Domingo Pascual, del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, era el primer ponente de la sesión dedicada a insuficiencia cardiaca (IC), con una visión general “estado del arte” de las terapias de la patología.

El primero de tres conceptos claves en la materia es, a su entender, que la enfermedad es un *continuum* desde la fase previa a la presentación de los síntomas a los síntomas en sí. Eso obliga al especialista a recordar que el tratamiento empieza en la fase previa, con la prevención “tal como el Dr. Fuster nos hacía ver en su intervención de ayer”, apuntaba. El siguiente concepto “que a los cardiólogos nos cuesta mucho asumir”, es que el escenario ha cambiado, continuaba el especialista: “Cuando pensamos en IC pensamos en fracción de eyección (FEVI) deprimida, tenemos evidencia de tratamiento, y rara vez pensamos en FEVI preservada, pero tenemos que cambiar porque el escenario actual es FEVI preservada sin evidencias en el tratamiento”. FEVI deprimida –aclaraba– será una pequeña parte del conjunto de la IC.

### Complejidad: carencias del algoritmo único

El último concepto “muy importante” –matizaba el Dr. Pascual– es que los pacientes con IC son muy distintos: jóvenes con disfunción sistólica, sujetos con mucha comorbilidad, fallos derechos aislados... “El cuadro de IC no puede tener un único algoritmo”, advertía.

A esto añadía el “error” de centrarse en el ventrículo izquierdo ante un caso sintomático de IC. En consecuencia, ante un paciente con IC él sugiere tener presente una visión de conjunto que incluiría consideraciones como que se trata de un sujeto que está experimentando remodelado, dilatación de la aurícula izquierda, dilatación del anillo mitral, pro-

vocando insuficiencia mitral, haciendo hipertensión pulmonar, daño pulmonar, daños sobre las cavidades derechas, congestión esplácnica, una serie de fenómenos inflamatorios en todo el territorio esplácnico, hipoperfusión... Todos estos fenómenos se producen –recordaba– en un entorno inflamatorio y de aumento de hormonas que es bien conocido por todos, y que “exige un enfoque global”.

El enfoque para este tipo de paciente debe regirse, a entender del Dr. Pascual, por la consecución de tres objetivos “muy claros”: síntomas, hospitalizaciones y mortalidad, con el matiz de que cabe buscar *endpoints* u objetivos más específicos en el tratamiento. Entre ellos citaba los tratamientos orientados a mejorar sístole y diástole; los que intentan revertir el remodelado; recurrir a péptidos –cuanto más bajos, mejor–; intentar evitar la insuficiencia mitral “ya que es un marcador de mal pronóstico”; evitar la congestión y la hipertensión pulmonar; mantener la perfusión y la función renal; evitar el deterioro muscular y la caquexia... Todos ellos conducen a los tres objetivos principales, recordaba.

### Criterios: Dosis máximas o triple terapia

Partiendo del paciente sintomático en estadios C y D, la primera pregunta es para establecer el tratamiento de forma sencilla es: “¿Dónde está el paciente?”. Si está en la consulta ambulatoria, responde el experto, lo primero es la fracción de eyección. Si está deprimida, se utiliza la triple terapia (IECA, BB, MRA) y diuréticos –el menor posible sin congestión–, con un mayor peso para la primera. El arte en estas circunstancias es la introducción de la triple terapia, optimización del diurético si es necesario, ante hipotensión se reduce. Si persiste –añadía– introducir de uno en uno, se-

paración de dosis de la triple terapia, seguir reduciendo dosis de diurético -no hay que olvidar esto, insistía- y subir dosis cuando la triple terapia esté instaurada. Para responder a la pregunta de si son más importantes las dosis máximas o la triple terapia se refiere al estudio HF-ACTION (Fiuzat et al. J Am Coll Cardiol. 2012 17;60:208-1): el mayor peso debe recaer en la segunda.

En este punto, planteaba que eplerenona reduce de forma ideal todos los eventos mayores “y lo hace de una forma precoz”, sobre lo cual también matizaba que se puede producir “un efecto leve en la función renal que no debe suponer un cambio de estrategia” (documentado en Rossignol et al. Circulation. 2012 17;125:271-9).

El siguiente punto abordado por el experto era la frecuencia cardiaca, con referencia al estudio CHARM: El perfil de frecuencia cardiaca más bajo se asocia con mejor pronóstico independientemente de que el paciente reciba o no un betabloqueante. El hallazgo ha sido corroborado por diversos trabajos, entre los cuales citaba el registro español REDINSCOR. El objetivo: 60 latidos por minuto es el objetivo en estos pacientes.

A continuación, el Dr. Pascual repasaba las evidencias de diversos meta-análisis para concluir que en el *standard of care* de la resincronización, cuando esta es necesaria, la labor del clínico debe ir coordinada con la del laboratorio de eco y el electrofisiólogo para la selección de candidatos, que considera un proceso clave, con un *continuum* de atención.

En cuanto a anticoagulación, mantiene que esta no es necesaria cuando los pacientes están en ritmo sinusal, y cuando están en fibrilación auricular (basándose en los datos de los estudios RELY y ARISTOTLE para los nuevos anticoagulantes), los pacientes con IC se benefician menos que el resto.

“Al final, el paciente siempre debe acudir a una unidad de IC donde se estimulen la educación, el ejercicio, el autocuidado y, si el paciente persiste en clases III o IV, acudir a trasplante o a la asistencia circulatoria”, indicaba.

Por otra parte, cuando la FEVI está conservada el arte consistiría en estrategia individualizada, manejo global, tratamiento guiado por síntomas, resolución de comorbilidades y seguimiento estrecho.

### **Tendencia: preservación de la función renal**

En IC aguda, según planteaba el Dr. Pascual, el arte incluye manejo etiológico, por cardiólogos, preservación de la perfusión, disponibilidad de asistencia, optimización y alta precoz a la unidad. Además, aseguraba que “cada vez más se busca la preservación de la función renal” y considera “imparable” el ascenso de la asistencia ante la falta de inotrópicos fiables, que refrendaba con un reciente trabajo (Westaby S. et al. Nat. Rev. Cardiol. 2012;9:195-208). Al respecto consideraba que todo centro debe tener disponible y estandarizado -si no en el propio centro, sí en uno de referencia- un programa de asistencia circulatoria para el paciente con IC aguda grave, así como un programa de asistencia ambulatoria al paciente con IC crónica.

Como conclusión, afirmaba que los pacientes necesitan un enfoque global pero también que hay oportunidades de mejora en corrección de factores de riesgo, sobre todo la diabetes, que (recordando la intervención del Dr. González-Juanatey) diversos estudios epidemiológicos han establecido como principal factor de riesgo de IC, “sin olvidar la matriz extracelular, otra opción de mejora a corto, medio y largo plazo”.

## **Terapia celular como tratamiento de la insuficiencia cardiaca**

El Dr. Jason C. Kovacic, del Instituto Cardiovascular del Mount Sinai Medical Center, empezaba declarando que, a su entender, hay “un interés renovado” en el campo de la terapia celular para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

La cuestión -aseveraba- es cómo evitar las consecuencias de la IC en fase avanzada, cuando se producen remodelado y dilatación, para lo cual se han propuesto diferentes abordajes, entre

los cuales figuran las terapias celulares, y cómo encajan estas en los procesos de apoptosis, neovascularización, factores paracrinos y regeneración endógena.

### **Del paradigma tradicional a la regeneración**

“En esta sesión -avanzaba- hablaremos de tres generaciones de estudios sobre células

progenitoras”. La primera, más centrada en células de médula ósea, daba por bueno el tradicional paradigma cardiaco formado por tres nociones básicas: que el corazón es incapaz de autoregenerarse, que los cardiomiocitos muertos no se reemplazan y que una persona nace y muere con un determinado número de ellos, menos los que va perdiendo “por el camino”.

En estudios animales se había observado una falta de regeneración del músculo cardiaco tras el IM (Laflamme & Murry. *Nat Biotechnol* 2005;23:845-56).

Los primeros trabajos con células progenitoras se llevaron a cabo en París y probaban la inyección de estas en el corazón durante cirugía de *bypass* coronario (CABG). Es el caso del estudio MAGIC (Menasché et al. primero en *Lancet* 2001; 357: 279-280 y *Lancet* 2003; 361: 491-92 y más adelante, el mismo equipo en *Circulation*. 2008;117:1189-1200). No se logró mejorar la función cardiaca y esta línea de investigación no avanzó ni llegó a la clínica, pero dejó a su paso un hallazgo importante: la autopsia de un paciente sometido al procedimiento mostró que los mioblastos injertados habían dado lugar a células de un fenotipo diferente.

En un nuevo paso adelante, la publicación de estudios previos culminó en 2006 con la aparición de un trabajo con algo más de 200 pacientes en el *NEJM* bajo el título REPAIR-AMI (Schachinger et al. *N Engl J Med* 2006; 355:1210-1221). En él se mostraba que la infusión intracoronaria de células progenitoras después de PCI se asocia con una reducción de muerte, IM y revascularización a un año. El trabajo “suscitó mucho entusiasmo” y le siguieron otros en la misma línea, entre ellos uno del propio ponente, el estudio GAIN I (Kovacic et al. *Am Heart J*. 2008;156: 954-963).

La red de investigación establecida para este campo específicamente en Estados Unidos y la reciente publicación de los resultados del estudio SWISS AMI han venido a demostrar que no hay beneficios significativos con la terapia de células de médula ósea en estos pacientes.

Un grupo alemán daba a conocer este mismo año un ensayo en pacientes post-infarto con IC crónica, en el cual se combinaban ondas de choque y administración intracoronaria de células de médula ósea (BMC), comparada con terapia de ondas de choque únicamente y mostraba un modesto incremento de la función ventricular izquierda a los cuatro meses (Assmus et al. *JAMA* 2013;309:1622-31).

### ExpAndered CeLLS ENDOCARDIAC TRANSplANTATion

En Mount Sinai Medical Center se pondrá en marcha el año que viene el estudio EXCELLENT (ExpAndered CeLLS ENDOCARDIAC TRANSplANTATion).

La segunda generación de estudios arranca con un artículo sobre células madre residentes cardiacas (CMRC) de 2003 (Anversa et al. *Cell*. 2003; 114: 763-776). Entre ellos destaca por su importancia los estudios SCIPO y CADUCEUS, el segundo de ellos con buenos resultados en términos de área de miocardio dañado con células derivadas de la cardioesfera (*Lancet* 2012; 379: 895-904).

Dentro de esta generación, el estudio POSEIDON empleó células mesenquimales “en un pequeño grupo de pacientes, pero con resultados muy interesantes”, señalaba el experto. Estos estudios están avanzando rápidamente a fase II y III.

Así llegaba a los estudios de tercera generación, no en la clínica sino mirando al futuro, que ocuparían la parte final de la ponencia. La noción de la cual parten es la masa proliferativa denominada blastema que explica la regeneración de parte de algunos organismos como el Planerium, algunos anfibios y, rara vez, en mamíferos.

En el pez cebra se ha observado regeneración cardiaca (Kovacic, et al. *Circulation*. 2012; 125:1795-808), un proceso que se intenta conocer para aplicarlo en la clínica. “Es la clave de la tercera generación de terapia que está por venir”, valoraba el Dr. Kovacic.

Hay un tercer pilar para estas terapias, advertía. Debido a la apoptosis, el corazón humano desaparecería en un periodo de 4 a 5 años a menos que sus células sean reemplazadas. “Por tanto -razonaba- hay algún mecanismo que permite al corazón de los mamíferos compensar la pérdida celular” (Anversa et al. *Lab Invest*. 1998;78:767- 86, *Circ Res*. 2010 26;107:1374-86 y *Clin Transl Sci*. 2008;1:80-6). Esa capacidad, aunque mínima, también se ha observado en corazones de pacientes infartados (Urbanek et al. *PNAS*. 2005;102:8692-7).

### Reprogramación de fibroblastos a cardiomiocitos

El cuarto pilar lo marca la concesión del Premio Nobel en 2012 al Dr. Shinya Yamanaka por su investigación con células madre “que abrirá nuevas puertas en esta materia”. Un paso más en el trabajo del equipo de Yamanaka es la re-

programación *in situ* de fibroblastos a cardiomiocitos (Qian et al. Nature. 2012;485:593).

Concluyendo: la primera generación no ha acabado, pero está casi acabada; los de segunda generación son muy prometedores y en la tercera generación descansa el futuro de las terapias regenerativas cardiacas”.

Para terminar, citaba un editorial propio de 2007 sobre el futuro a largo plazo de estas investigaciones (Cell Stem Cell 2007;1:628-33), pero matizando que “ahora ese futuro no nos parece tan lejano”.

## **Terapia génica como tratamiento de la insuficiencia cardiaca**

El Dr. Jean Sebastian Hulot, del Instituto de Investigación Cardiovascular del Mount Sinai Medical Center, tomaba el relevo de la sesión. “En primer lugar hablaré de las necesidades actuales en terapias para la IC y en segundo me referiré a avances en la comprensión de las bases moleculares de la IC que nos permitirán identificar dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad”, comenzaba. Las dianas específicas de cardiomiocitos emergentes hasta el momento “son difíciles de manipular farmacológicamente”, añadía.

### **Cómo tratar el tejido dañado y su entorno**

Lo que intenta la terapia génica es añadir una opción al tratamiento no solo de los tejidos dañados sino a las células de su entorno, “ya que existe evidencia de que estas se ven afectadas en su funcionamiento y deben también tratarse”.

Concentrándose en las señales del calcio y el remodelado, el Dr. Hulot recordaba el papel crucial de esta molécula en la contracción y en la supervivencia celular, “un fenómeno que conocemos hace dos décadas”. Sobre este particular, aclaraba que “tradicionalmente se pensaba que en la IC había escasez de calcio, pero se ha comprobado que no es el caso, el calcio está presente, pero no donde debe para ejercer su función normal en la contractilidad, con un descenso menos acusado de lo normal y, como resultado, un nivel excesivamente alto de calcio en la célula al final de cada latido” (Beuckelmann et al. 1992).

### **Terapia génica con SERCA2a vs. dobutamina**

Ya que el ciclo del calcio tiene lugar por mediación la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), se ha pensado en comparar la te-

rapia génica con SERCA2a con el efecto de los inotrópicos como la dobutamina. Una de las cuestiones a resolver es la que planteaba el estudio FIRST (O'Connor CM et al. Am Heart J. 1999;138:78-86), según el cual con el empleo de agentes inotrópicos “nos sentimos mejor pero morimos antes”.

Las comparaciones se han llevado a cabo en modelos animales. En ellos se ha visto que la terapia con SERCA2a no está asociada con el consumo energético (algo que sí sucede con los inotrópicos) ni con el aumento de arritmias -más bien con una disminución de estas-. Además, reduce los niveles de calcio diastólico, asociados con remodelado, apoptosis y otros cambios... y mejora la supervivencia. El balance general de estos trabajos es que es un abordaje apropiado para animales de gran tamaño y, potencialmente, seres humanos.

El problema -continuaba este especialista- estriba en que hasta la fecha no se han identificado activadores farmacológicos de SERCA2a. Por ese motivo se emplea transferencia genética mediante vectores virales (adenovirus, lentivirus, virus adeno-asociados AAV -por sus siglas en inglés).

La técnica vigente es la inyección del vector para la infección de los cardiomiocitos, “con el escollo de que de esta forma es difícil saber cuántos estamos infectando en pacientes humanos, si bien en los modelos animales se ha observado infección en una proporción de 2/3, lo cual ya resulta un dato interesante”, aclaraba el Dr. Hulot.

En el procedimiento se administran previamente agentes vasodilatadores como nitroglicerina intravenosa para mejorar la absorción del vector, añadía.

Entre los estudios preclínicos, el ponente presentó un trabajo sobre un modelo animal (porcino) de regurgitación mitral en el cual se restauró

SERCA2a mediante terapia génica y se obtuvo mejoría en todos los parámetros de función cardíaca: acortamiento fraccional, fracción de eyección, volumen sistólico final y contractilidad.

Haciendo un repaso a la historia de la técnica, este experto recordaba que entre el hallazgo que la fundamenta (en 1987) y el primer ensayo clínico (2007) han transcurrido 20 años.

## Aspectos clínicos de la terapia génica

El Dr. José María Castellanos, de Mount Sinai Medical Center, comenzaba su intervención al hilo de las últimas palabras del Dr. Hulot para hablar de la parte clínica de la terapia génica: “Después de todos estos años, la terapia génica está a punto para dar el salto a su aplicación terapéutica” (Mudd J. et al. Nature; 2008: 451, 919-928).

Desde un punto de vista farmacológico, el arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad para el tratamiento de la IC actúa sobre todo a nivel sistémico y –en parte– sobre los receptores de membrana del cardiomiocito, continuaba el especialista. “Nos consta que la población con IC avanzada es altamente susceptible a la presentación de efectos adversos que muchas veces nos impiden tratar al paciente como nos gustaría, con dosis altas, y que incluso en muchas ocasiones en las que sí es posible administrar el tratamiento óptimo, la mortalidad sigue siendo muy elevada para este segmento de población”, añadía.

### Acción fuera y dentro de los cardiomiocitos

En parte, esto se debe a que estamos actuando fuera del cardiomiocito cuando muchos de los mecanismos responsables de las alteraciones (de la contractilidad, la disfunción diastólica, del desequilibrio mecano-energético y de procesos que inducen muerte celular) se encuentran dentro de la célula.

En palabras del ponente, “por primera vez, nos encontramos con una terapia que nos permite introducir material genético para intentar transcribir un péptido, una proteína o una enzima que puedan modular directamente esos mecanismos intracelulares alterados”.

Sobre ese periodo de evolución al que hacía referencia su predecesor en la sesión, el trayecto hasta la actualidad partía del mejor conocimiento de los mecanismos biológicos de la enfermedad, la identificación de dianas terapéuticas, el desa-

rollo y perfeccionamiento de vectores –mucho más seguros– con derivados de virus humanos no replicantes y no patogénicos y también mejoras en los sistemas de administración hasta ver si será posible implantar la terapia en la población.

### Estudios CUPID sobre reposición de SERCA2a

En 2007 se puso en marcha el reclutamiento de pacientes para un ensayo clínico en sujetos con IC avanzada. Se trata del estudio CUPID (Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease), realizado en dos fases. En la primera se estudiaron principalmente los efectos de seguridad, y la actividad biológica, en un grupo muy reducido de pacientes, de la reposición de SERCA2a mediante transferencia genética.

Fue un estudio abierto con dosis ascendente (muy bajas, bajas y medias) en 9 pacientes (3/dosis). Criterios de inclusión (Jaski et al. J Cardiac 2009: 15:171-181): sujetos con IC avanzada, en una clase funcional (NYHA) III-IV, con disfunción sistólica severa, consumo máximo de oxígeno disminuido ( $\leq 20$  mL/kg/minuto), todos portadores de DAI y en un régimen terapéutico estable óptimo ambulatorio al menos 30 días antes de recibir la terapia génica.

Se midieron diferentes parámetros de eficacia y seguridad. Los de eficacia estaban relacionados con síntomas (NYHA, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), con estado funcional (test 6 minutos y  $VO_2$  Max), con biomarcadores y con parámetros tanto de función como de remodelado del ventrículo izquierdo (FEVI, VTS). Los resultados arrojaron un perfil de seguridad “muy aceptable” y, en cuanto a la viabilidad y a la actividad biológica se observó que varios de los pacientes presentaban mejoría sintomática (n=5), mejoría funcional (n=5), mejoría en cuanto a niveles de

biomarcador (n=2) y mejoría en parámetros de función y de remodelado ventricular (n=2).

Una lección importante de este trabajo –señalaba el Dr. Castellanos– es que en los dos pacientes que no experimentaron mejoría se detectaron anticuerpos circulantes. Esto cambió el diseño de la fase II de CUPID para descartar pacientes con anticuerpos neutralizantes.

La fase II es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Se realizó una infusión única intracoronaria de AAV1/SERCA2a administrado a 3 niveles de dosis crecientes (baja, media, alta) vs. placebo. A los parámetros de eficacia de la fase I se añadieron reducción de riesgo de eventos clínicos recurrentes (Insuficiencia cardíaca congestiva, IAM), ajustados por eventos terminales (muerte, trasplante cardíaco, implantación de asistencia ventricular).

CUPID muestra que “SERCA2a a dosis altas cumplió los criterios de éxito tanto a nivel de grupo como a nivel individual. Se produjo un 88% de reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares, un resultado asombroso –subrayaba el ponente– y se registraron disminuciones en tiempo de hospitalización”.

Además, se observó que los pacientes tratados con AAV1.SERCA2a presentaron mejoría o estabilización en NYHA, test de los 6 minutos, VO<sub>2</sub>max, NT-proBNP y parámetros de remodelado comparados con placebo. No se objetivaron incrementos en eventos adversos, alteraciones bioquímicas ni arritmias en el grupo AAV1.SERCA2a comparado con placebo ni evidencia de respuesta inmune a las proteínas de la cápside viral (Jessup et al. Circulation 2011 124:304-13).

### Las implicaciones terapéuticas de CUPID

En cuanto a implicaciones terapéuticas, es la primera aplicación clínica de vectores AAV en terapia genética cardíaca. Se ha visto que una única infusión intracoronaria del vector es suficiente para obtener un beneficio terapéutico y que el efecto terapéutico es prolongado (12 meses de seguimiento en el estudio, pero hay datos aún sin publicar con resultados muy satisfactorios a dos años). El régimen de dosificación fue seguro y se ha visto un resultado positivo concordante en los 5 diferentes criterios lo que indica que la administración de AAV1.SERCA2a induce un efecto biológico significativamente positivo. Esto dio paso al estudio CUPID 2, relataba.

El Dr. Castellanos continuaba refiriéndose a otras aplicaciones de la terapia genética en IC hablando en primer lugar de otras aplicaciones de SERCA2a: ciclaje de calcio intracelular (documentado en Raake et al. Clin Pharma and Ther 2011; 542-553 y Cutler et al. Circulation 2012; 126:2095-2104) y en la prevención de muerte súbita (Shah, et al. Circulation 2012;126:2047-2050).

Otras dianas terapéuticas están relacionadas con la señalización  $\beta$ -adrenérgica y la muerte celular (Raake et al. Circ Res 2008; 103:413-22).

De cara al futuro, el último ponente del encuentro señalaba que hay trabajos apuntando en diferentes direcciones, en su mayoría con aplicaciones clínicas relativamente próximas.

Entre ellos destaca CUPID 2, con la concesión por parte de la agencia estadounidense del medicamento (FDA) del *status fast track* a Celladon Corp (que produce el vector MYDICAR, utilizado en este estudio) para continuar investigando las aplicaciones de SERCA2a en IC avanzada.

CUPID 2, en fase IIb, es un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego con 200 pacientes en clase III/IV NYHA aleatorizados con dosis altas de MYDICAR frente placebo. En él se va a estudiar el tiempo a hospitalizaciones recurrentes asociadas a IC en presencia de eventos terminales (muerte, trasplante, implantación de asistencia ventricular).

Otro estudio “muy ambicioso”, que se está llevando a cabo en París con el Dr. Hulot como autor principal es el AGENT-HF. Su objetivo es estudiar “con unos datos muy finos” el resultado en parámetros de eficacia la función ventricular. Con un diseño similar a CUPID, aporta entre otras innovaciones la de estudiar mediante CT parámetros de función y remodelado de los pacientes que reciban transferencia genética de SERCA2a. Por primera vez, se dispondrá de datos hemodinámicos basales y a los 6 meses, nuevos biomarcadores y estudio de órganos después de trasplante.

### Más allá del bloqueo del eje renina-angiotensina

Sobre el futuro, recuperaba una afirmación del Dr. González-Juanatey en la que ha sido la primera disertación del encuentro científico: “Probablemente hayamos agotado el beneficio terapéutico del bloqueo del eje renina-angiotensina, hemos localizado mecanismos que nos han llevado a dianas susceptibles de ser moduladas, el futuro dirá si la terapia genética está entre las capaces de cambiar la vida de los pacientes”.



Daiichi-Sankyo

[www.daiichi-sankyo.es](http://www.daiichi-sankyo.es)