

Serie **Cardiología**



es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

**Volumen 19, Número 2, Julio 2014**

	Página
Índice, Conexiones temáticas.....	3
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4

**Artículos distinguidos**

<b>A - Insuficiencia cardíaca. Actualización de un análisis observacional de una base de datos</b> <i>Roberto Jorge Bonafede, SIIC.....</i>	5
--	---

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

<b>1 - Terapia Clínica y Angioplastia con Stent en la Estenosis Aterosclerótica de la Arteria Renal</b> <i>Cooper CJ, Murphy TP, Dworkin LD y col.</i> <i>New England Journal of Medicine</i> 370(1):13-22, Ene 2014.....	11
<b>2 - Estudio Controlado de la Desnervación Renal para la Hipertensión Arterial Resistente</b> <i>Bhatt D, Kandzari D, Bakris G y col.</i> <i>New England Journal of Medicine</i> 370(15):1393-1401, Abr 2014.....	13
<b>3 - Dilatación del Ventrículo Derecho en la Ecocardiografía Realizada con Equipos Portátiles en la Sala de Guardia por Profesionales Entrenados en el Diagnóstico de Embolismo Pulmonar</b> <i>Dresden S, Mitchell P, Carmody K y col.</i> <i>Annals of Emergency Medicine</i> 63(1):16-24, Ene 2014 .....	15
<b>4 - La Aspirina en Pacientes Sometidos a Cirugía No Cardíaca</b> <i>Devereaux P, Mrkobrada M, Chrolavicius S y col.</i> <i>New England Journal of Medicine</i> 370(16):1494-1503, Abr 2014.....	17
<b>5 - Seguridad del Tratamiento de Corta Duración con Dabigatrán o Rivaroxabán en la Cardioversión de Corriente Directa en Pacientes con Fibrilación Auricular o Aleteo Auricular</b> <i>Yadlapati A, Groh C, Passman R</i> <i>American Journal of Cardiology</i> 113(8):1362-1363, Abr 2014.....	19
<b>6 - La Obesidad y la Apnea del Sueño se Asocian Independientemente con el Remodelado Adverso del Ventrículo Izquierdo y con la Evolución Clínica en los Pacientes con Fibrilación Auricular y Fracción de Eyección Preservada</b> <i>Shah R, Abbasi S, Neilan T y col.</i> <i>American Heart Journal</i> 167(4):620-626, Abr 2014.....	20
<b>7 - Fibrinólisis en los Pacientes con Embolismo Pulmonar de Riesgo Intermedio</b> <i>Meyer G, Vicaute E, Konstantinides S y col.</i> <i>New England Journal of Medicine</i> 370(15):1402-1411, Abr 2014.....	22

**Novedades seleccionadas**

<b>8 - Fármacos Cardiovasculares Relacionados con un Mayor Riesgo de Diabetes de Inicio Reciente</b> <i>Leung Ong K, Barter P, Waters D</i> <i>American Heart Journal</i> 167(4):421-428, Abr 2014 .....	25
<b>9 - Factores Convencionales y no Convencionales de Riesgo en Pacientes Jóvenes con Síndrome Coronario Agudo</b> <i>Choi J, Daskalopoulou S, Pilote L y col.</i> <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 30(1):109-117, 2014.....	25
<b>10 - Papel de los MicroARN en el Diagnóstico y el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca</b> <i>Oliveira-Carvalho V, Carvalho V, Bocchi E y col.</i> <i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i> 98(4):362-370, 2012....	27

Contacto directo .....	29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30

**Conexiones Temáticas**

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	1, 5
Anatomía Patológica .....	10
Atención Primaria .....	A, 4, 8, 9
Bioquímica.....	1, 7, 10
Cirugía .....	1, 4
Cuidados Intensivos .....	3-5, 7
Diabetología .....	1, 2, 6, 8
Diagnóstico por Imágenes.....	1-3, 5-7
Diagnóstico por Laboratorio .....	A, 1, 7, 10
Educación Médica .....	4
Emergentología .....	3
Endocrinología y Metabolismo .....	1, 2, 6, 7
Enfermería.....	A
Epidemiología.....	A, 1, 3-7, 9
Farmacología.....	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10
Genética Humana.....	10
Geriatría.....	A, 1, 3-7, 10
Hematología .....	3-5, 7
Medicina Familiar .....	A, 6, 9
Medicina Farmacéutica .....	1, 4, 5, 7, 8, 10
Medicina Interna.....	A, 1-8, 10
Nefrología y Medio Interno .....	1-5
Neumonología .....	3, 6, 7
Neurología .....	2, 4-7
Ortopedia y Traumatología.....	4
Otorrinolaringología .....	6
Salud Mental.....	A
Salud Pública.....	4, 9





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevalo, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchabón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo ValentinuZZi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer

Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central.

Director: Dr. Nelson Bressan  
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo.  
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,  
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,

Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre  
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0206)  
Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,

Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,

Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,

Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrió  
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,

Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. En virtud de que este material ha sido intelectualmente compuesto por sus autores exclusivamente, los editores y patrocinantes no son responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica de la información, opiniones y conclusiones expresadas en su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
www.siic.salud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

# Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Dirección Científica

Marcelo Trivi

### Comité de expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel, Jorge Albertal, Ricardo Ananía, Moisés Apteacar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Siguemitzu Arie, Enrique Asín Cardiel, Fause Attie, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Antonio Bayés de Luna, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, María Castillo Staab, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Ignacio Chávez Rivera, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Philippe Coumel, Julio d'Oliveira, Alberto Demartini, Horacio Di Nunzio, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Roberto Estévez, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis Foll, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Enrique Garcilazo, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Florencio Garfalo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guermonez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jadraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neurotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosio, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel, Pileggi, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Rubén Posse, Manuel Quero Jiménez, Gregorio Róbago Pardo, Daniel Rigou, Rubem Rodrigues, Alberto Rodríguez Coronel, Heber Rodríguez Silva, Edson Saad, Gustavo Sánchez Torres, Edgardo Schapachnik, Ketty Schwartz, Elsa Segura, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Abraham Sonis, Luis Suárez, Miguel Torner Soler, Bernardo Tovar Gómez, Jorge Trongé, Máximo ValentinuZZi, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review

Acta Cardiológica Sinica

Agencia Sistema de Noticias

Científicas (aSNC-SIIC)

American Heart Association (AHA)

American Heart Journal

American Journal of Cardiology

American Journal

of Cardiovascular Drugs

American Journal

of Hypertension

American Journal of Medicine

American Journal of Respiratory

and Critical Care Medicine

American Journal of the Medical

Sciences

American Society of Nuclear

Cardiology Newsletter

Annals of Internal Medicine

Annals of Pharmacotherapy

Annals of Surgery

Annals of Thoracic Surgery

Archives des Maladies du Coeur

et des Vaisseaux

Archives of Internal Medicine

Archives of Medical Research

Archivos de Cardiología

de México

Arquivos Brasileiros

de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de

Endocrinologia e Metabologia

Arterioesclerosis, Thrombosis

and Vascular Biology

Arteriosclerosis, Thrombosis,

and Vascular Biology

Atherosclerosis

Atherosclerosis Supplements

BMC Cardiovascular Disorders

British Heart Journal

British Journal of Clinical

Pharmacology

British Journal of Hospital Medicine

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Cardiology

Canadian Journal of Physiology

and Pharmacology

Canadian Medical Association

Journal (CMAJ)

Cardiology in Review

Cardiovascular Drug Reviews

Chest

Circulation

Circulation Research

Clinical Cardiology

Clinical Drug Investigation

Coronary Artery Disease

Critical Care Medicine

Current Journal Review

Current Opinion in Cardiology

Diabetes Research and Clinical

Practice

Drugs

European Heart Journal

European Journal

of Cardio-Thoracic Surgery

European Journal of Heart Failure

European Journal of Vascular

and Endovascular Surgery

Gaceta Médica de México

Heart

Heart and Lung

Hypertension

Hypertension Research

Indian Heart Journal

Interactive Cardiovascular

and Thoracic Surgery

International Journal of Cardiology

International Journal of Clinical

Practice

Italian Heart Journal

Japanese Heart Journal

Jornal Vasculiar Brasileiro

Journal of Cardiac Surgery

Journal of Cardiovascular Magnetic

Resonance

Journal of Cardiovascular

Pharmacology and Therapeutics

Journal of Clinical Hypertension

Journal of Clinical Investigation

Journal of Endovascular Therapy

Journal of Human Hypertension

Journal of Hypertension

Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology

Journal of Nuclear Cardiology

Journal of Thoracic

and Cardiovascular Surgery

Journal of Vascular Surgery

Journal of the American College

of Cardiology (JACC)

Journal of the American Medical

Association (JAMA)

Journal of the American Society

of Echocardiography

Journal of the Hong Kong College

of Cardiology

Journal of the Royal Society

of Medicine (JRSIM)

Lipids

Mayo Clinical Proceedings

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clinica

Mediterranean Journal of Pacing

and Electrophysiology

New England Journal of Medicine

(NEJM)

Polish Heart Journal

Postgraduate Medical Journal

Progress in Cardiovascular

Diseases

QJM: An International Journal

of Medicine

Revista Argentina de Cardiologia

Revista Chilena de Cardiologia

Revista de la Federación Argentina

de Cardiologia

Revista Española de Cardiologia

Salud(i)Ciencia

Stroke

The Lancet

Thorax

Thrombosis Journal

Thrombosis Research

Tohoku Journal of Experimental

Medicine

Trabajos Distinguidos Cirugía

Trabajos Distinguidos Clínica Médica

Trabajos Distinguidos Factores

de Riesgo

Trabajos Distinguidos Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Insuficiencia cardíaca. Actualización de un análisis observacional de una base de datos *Heart failure. Analysis of observational data from a database: an update*

Roberto Jorge Bonafede

Médico, Coordinador de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

Cleotilde Rodríguez,

Licenciada en Enfermería, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsic.php/124461](http://www.siicsalud.com/dato/arsic.php/124461)

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 7/11/2012

Enviar correspondencia a: Roberto Jorge Bonafede, Hospital Central de Mendoza, 5500, Mendoza, Argentina  
[bonaso2002@yahoo.com.ar](mailto:bonaso2002@yahoo.com.ar)

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Abstract

**Introduction:** Heart failure is the disease with the highest incidence on hospitalizations and expenditures. **Objectives:** To observe and describe information from a database. **Materials and methods:** From 10/06/1996 to 09/25/2011, 207 patients were followed up by telephone, primarily to assess disease etiology, clinical course, echocardiographic results and the use of drugs. **Results:** Mean age was  $56 \pm 11$  years, median age 57, 82% were male and 18% female. The most frequent etiologies were ischemic and hypertensive, not associated: 21.25% and 20.7% respectively. Of the 207 patients, 35% are currently under follow-up, 45% abandoned it. 6% were referred for heart transplantation. Time since the first symptom to the first consultation was  $35 \pm 59$  months. The most common initial symptom was shortness of breath (53%). At the beginning of the follow-up, NYHA functional class was  $2.6 \pm 0.085$ , and  $2.21 \pm 0.75$  ( $p = 0.0001$ ) on the last visit. 28 deaths (13%) were documented. The most common causes of death were: sudden death, 10 (37%) and heart failure, 7 (26%). The mean follow-up time was  $19 \pm 30$  months. 83% were treated with beta-blockers, 81% with ACE inhibitors and 64% with aldosterone antagonists. **Conclusions:** With the implementation of the telephone follow-up system, the proposed objectives were acceptably met, and compared with the first analysis, the reliability of results was improved.

**Key words:** heart failure, follow up, cardiomyopathy, data base

### Resumen

**Introducción:** La insuficiencia cardíaca es la enfermedad con mayor incidencia y la que produce más internaciones y gastos. **Objetivos:** Observar y describir información de una base de datos. **Pacientes y métodos:** Desde el 10 de junio de 1996 hasta el 25 de septiembre de 2011 se incluyeron 207 pacientes con seguimiento telefónico, en los cuales se evaluó principalmente etiología, evolución clínica y ecocardiográfica y fármacos utilizados. **Resultados:** La media de edad fue de  $56 \pm 11$  años, la mediana de 57 años, el 82% era de sexo masculino y el 18%, femenino. Las etiologías más frecuentes fueron la isquémica y la hipertensiva no asociadas: 21.25% y 20.7%, respectivamente. De los 207 pacientes está actualmente en seguimiento el 35%, el 45% lo abandonó. El 6% fue derivado a trasplante cardíaco. La media desde el primer síntoma a la primera consulta fue de  $35 \pm 59$  meses. El síntoma de inicio más frecuente fue disnea (53%). La clase funcional promedio al comienzo del seguimiento fue de  $2.6 \pm 0.85$  y a la última consulta, de  $2.21 \pm 0.75$  ( $p = 0.0001$ ). Se constataron 28 defunciones (13%). Las causas de muerte más frecuentes fueron: muerte súbita 10 (37%) e insuficiencia cardíaca 7 (26%). La media de seguimiento fue de meses  $19 \pm 30$ . El 83% fue tratado con betabloqueantes, el 81% con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el 64% con antialdosterónicos. **Conclusiones:** Con la implementación del seguimiento telefónico se cumplieron aceptablemente los objetivos propuestos y se mejoraron los resultados respecto del primero.

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, seguimiento, miocardiopatía, base de datos

### Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es la enfermedad con mayor incidencia y que más internaciones y gastos produce. El costo directo del diagnóstico y el tratamiento en los países desarrollados representa del 1% al 2% del gasto total en salud, dos tercios de este costo son adjudicados a la etapa de internación.<sup>1</sup> Una revisión de una base de datos proveniente del Centro Nacional de Estadística en Salud de Estados Unidos revelaba que, en los últimos 30 años, la mortalidad por enfermedad coronaria había disminuido más de un 50%.<sup>2</sup> Desde 1990, la declinación anual promedio en la mortalidad había sido del 2.6%. Se

había observado, también, una disminución concomitante en la frecuencia de casos fatales en pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio (IAM). Una tendencia similar había sido informada en nuestro país como lo demostraba una reducción de la tasa de mortalidad por IAM superior al 30% desde 1980 hasta 1997 (estadísticas oficiales). En el mismo período, la IC crónica había aumentado su incidencia, quizás como consecuencia de la optimización en el abordaje terapéutico de la enfermedad coronaria, que alcanzó en esa década proporciones epidémicas, en especial en pacientes de edad avanzada.<sup>2</sup> Aproximadamente el 1% de la población argentina su-

fre de IC de diferentes etiologías (300 000 pacientes). La mortalidad anual es del 10% al 20%: 30 000 a 60 000 pacientes mueren por IC cada año. Una alta tasa de admisión por IC (aproximadamente 35%) puede representar más de 100 000 hospitalizaciones/año.<sup>3</sup>

Los avances en el tratamiento han conseguido reducir su morbimortalidad, según los datos derivados de los ensayos clínicos. Sin embargo, estas importantes mejoras no se ven reflejadas en los estudios y los registros que analizan a una población más general de pacientes con IC.<sup>4,5</sup>

En una unidad de IC (UIC) se realiza, de manera protocolizada, un control muy estricto del paciente y un tipo de atención que, en gran parte, es social, más que estrictamente médico-científica. El beneficio de este tipo de unidades parece relacionarse con una mejor evolución, al menos con una disminución de los ingresos hospitalarios a mediano plazo.<sup>3-5</sup>

La IC se definió de acuerdo con la clasificación evolutiva de las Guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* del 2005.<sup>6</sup> El diagnóstico de IC con los criterios mayores y menores de Framingham es tardío en la etapa sintomática de la enfermedad. La IC con función sistólica preservada o deprimida como síndrome es la consecuencia de un conjunto extraordinariamente heterogéneo de procesos que sólo tienen en común el compromiso del músculo cardíaco y que causan un amplio espectro de formas de disfunción en éste: las miocardiopatías. Se las define como el conjunto de enfermedades miocárdicas que generan deterioro de la función sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo (VI). Entre las múltiples clasificaciones que se han realizado de las miocardiopatías, hoy se acepta comúnmente la de la *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force (WHO/ISFC)*. Esta clasificación se efectúa según el modelo fisiopatológico o, de ser posible, por los factores etiológicos/patogénicos, y se divide en miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva (MCR), displasia arritmógena de ventrículo derecho (DAVD), y las denominadas miocardiopatías específicas que incluyen la miocardiopatía isquémica, la valvular, la hipertensiva y todo el conjunto de formas secundarias a una variedad de agentes y causas.<sup>7</sup> La gran mayoría de nuestros pacientes pertenecen al grupo de las denominadas específicas. La MCD puede ser considerada como un síndrome clínico y fisiopatológico caracterizado por disfunción miocárdica y dilatación del ventrículo izquierdo (VI). Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sólo podrían incluirse entre las MCD aquellos casos de causa desconocida, con la aplicación del término enfermedad específica del músculo cardíaco a los casos de MCD secundarios a otros procesos patológicos.<sup>8</sup>

En épocas pasadas, el diagnóstico de la enfermedad se realizaba cuando comenzaban a aparecer los síntomas. El importante desarrollo en las últimas décadas de diversas técnicas diagnósticas no invasivas, ha permitido el diagnóstico de la enfermedad en fases precoces y asintomáticas.<sup>9</sup> El ecocardiograma (EC) en el abordaje de la IC es de suma utilidad. Sin embargo, en el estudio EMECO<sup>10</sup> se menciona que los resultados en la cuantificación precoz y precisa de la función ventricular no era igual en todos los casos, porque se había diagnosticado IC con criterios de Framingham en pacientes con función ventricular izquierda normal (40% del total).

Los objetivos de este trabajo fueron observar y describir la población en seguimiento y registrar los principales datos: etiología, evolución clínica por clase funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* y ecocardiográfica (diáme-

tro diastólico del VI [DDVI] y fracción de eyección del VI [FEVI]) y los fármacos utilizados. Se efectuó una comparación con lo observado en el primer análisis publicado.<sup>11</sup>

## Material y método

Desde febrero de 1994 hasta octubre de 2011 (212 meses) se incluyeron datos de 207 pacientes, divididos en 2 períodos: febrero de 1994/abril de 2008 (170 meses) y abril de 2008/octubre de 2011 (42 meses). Fueron analizados retrospectivamente: sexo, edad, etiología, fecha de comienzo de síntomas, seguimiento ecocardiográfico, consumo de oxígeno máximo (VO<sub>2</sub>máx), evolución de la clase funcional, mortalidad, causas de fallecimiento, derivaciones a lista de espera, internaciones previas al inicio del seguimiento y posteriores a éste, natremia, tiempo de seguimiento en meses, fármacos utilizados, antecedentes patológicos, comorbilidades y manifestaciones electrocardiográficas.

Se incluyeron pacientes en estadios B (enfermedad cardíaca estructural sin síntomas), C (enfermedad cardíaca estructural con síntomas previos o actuales) y D (IC refractaria que requiere intervenciones especiales).

Se consideraron portadores de MCD a los pacientes que presentaban disfunción y DDVI > 55 mm o dilatación de ambos ventrículos, con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o sin ella. La MCD idiopática se definió cuando no había causa conocida, mientras que la secundaria, cuando había un proceso patológico previo. Se consideró función sistólica ventricular izquierda (FSVI) disminuida cuando la FEVI por EC era < 50%.

Se definió como IC de etiología isquémica a la de los pacientes con antecedente de IAM que habían estado internados en Unidad Coronaria con tal diagnóstico y presentaban necrosis en la cámara gamma, con EC anormal por trastorno segmentario o difuso de la motilidad en estadios B, C o D. Se consideró MCD idiopática a la de los pacientes que tenían dilatación del VI o ambos ventrículos, con deterioro de la función ventricular izquierda en el EC, sin antecedentes de enfermedad cardíaca ni de hipertensión arterial, habiéndose descartado enfermedad coronaria por cinecoronariografía.

Se optimizó el tratamiento farmacológico (inclusión de droga que faltaba u optimización de dosis).

La variable observada fue la evolución de la clase funcional y su correlación ecocardiográfica: DDVI y FEVI, en pacientes con disfunción sistólica. La disfunción diastólica fue analizada a partir de los EC en los que se informaba su existencia.

Se consideraron como causas de muerte: 1) muerte súbita: muerte producida en forma inesperada, con un corto intervalo desde el inicio de los síntomas desencadenantes, tiempo menor de una hora y constatada por descripción de quienes la presenciaron). Todas se produjeron en pacientes ambulatorios; 2) muerte por IC terminal: muerte por IC refractaria al tratamiento médico, sin posibilidades de procedimiento alguno; 3) muerte de causa no cardíaca y 4) muerte por otras causas: muerte de causa cardiovascular que no fueran IC ni muerte súbita, tal como accidente cerebrovascular (ACV), mortalidad intraoperatoria o posoperatoria cardiovascular y disfunción protésica valvular.

Desde abril de 2008 hasta octubre de 2011 se realizaron 279 llamadas telefónicas a 62 pacientes. Se entregaron cuadernillos con información sobre la enfermedad, planilla de medicación y de autocontrol clínico a la mayoría de los pacientes en seguimiento. Se consideraron pacientes en seguimiento a los que habían concurrido a la consulta por lo menos una vez durante los años 2010 y 2011 hasta la fecha de cierre en setiembre de 2011. El 81%

de estos pacientes tuvieron por lo menos una consulta durante 2011.

### Análisis estadístico

Se trató de un análisis descriptivo, donde los resultados se expresan como porcentajes para variables categóricas y como media con su desvío estándar para las variables continuas, y mediana para edad y seguimiento.

La clase funcional se analizó como una variable numérica continua con la prueba de Wilcoxon para datos pareados y de Kruskal-Wallis (ANOVA, no paramétrico), con posprueba de Dunn para comparar más de dos grupos entre sí.

El DVI se procesó estadísticamente con la prueba de la *t* para muestras pareadas y la FEVI con la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas; finalmente, se analizó la supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

### Resultados

La media de edad fue de  $56 \pm 11.08$  años y la mediana de 57 años; el 82% de los pacientes eran de sexo masculino (172).

Las etiologías isquémica e hipertensiva no asociadas con otras se verificaron en 44 (21.25%) y 43 pacientes (20.7%), respectivamente. La etiología idiopática se identificó en 39 (18.8%) y la chagásica en 37 (17.8%); el 14 (4.8%) eran valvulopatías y la asociación de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial se observó en 10 (4%). Uno de los casos (0.50%) fue un posible miocardio no compactado y en otro (0.50%) se observaron también signos compatibles de esta complicación pero se presentaba asociada con serología positiva para echovirus y coxsackie virus. Dos pacientes (0.96%) tenían antecedentes de alcoholismo crónico y en otros dos (0.96%) se asociaba con hipertensión arterial. En dos sujetos (0.96%) había antecedente reciente de virosis respiratoria. La diabetes como único antecedente estuvo presente en dos enfermos (0.96%); otros dos tenían celiacía asociada con otros cuadros. Taquimiopatía, quimioterapia y VIH positivo fueron, cada uno, el antecedente en un paciente.

El 77% de los pacientes (160) tenía deterioro de la función ventricular izquierda; el EC mostró disfunción diastólica en el 22% de ellos e HVI (espesores  $> 11.5$  mm) en el 30%.

La mediana de seguimiento fue de 6 meses y la media de  $19 \pm 30$ ; 48 pacientes (23%) tuvieron un seguimiento de  $44 \pm 44$  meses, más del doble respecto de la población total. El 35% continuaba con la terapia, mientras que el 45% lo había abandonado (72 y 94 pacientes de 207, respectivamente). Fueron derivados a lista de espera para trasplante cardíaco 15 pacientes (7.3%) (Figura 1).

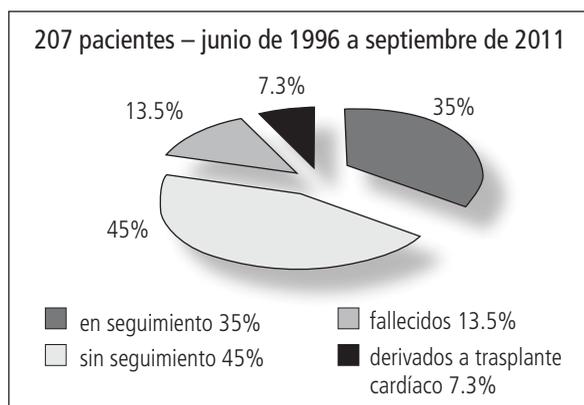


Figura 1.

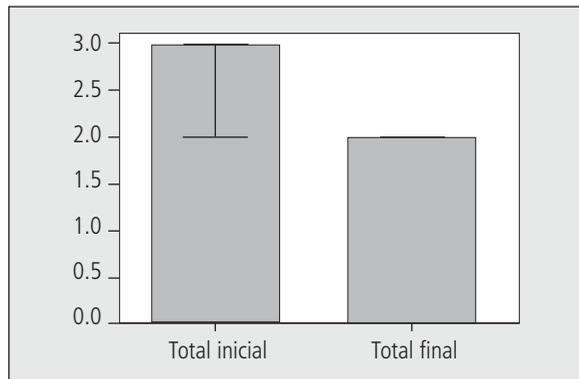
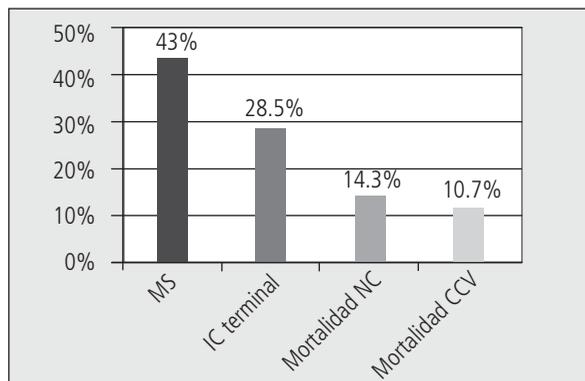


Figura 2.

El síntoma de inicio más frecuente fue la disnea, presente en 111 pacientes (53%); el edema de miembros inferiores fue motivo de consulta en 13 (6.28%), la disnea junto con edema se registró en 10 (5%) e insuficiencia derecha franca, los edemas y la ascitis se verificó en 3 sujetos (1.5%). Se consideró el IAM como comienzo del estadio B de la IC en 6 pacientes (3%) y comenzaron la etapa clínica de la enfermedad con primera internación por IC también 6 enfermos (3%). Tanto el angor como el angor junto con disnea fueron, cada uno, el síntoma inicial en 4 pacientes (2% y 2%). En 15 enfermos (7%) asintomáticos se diagnosticó IC a partir del índice cardiotorácico aumentado, el electrocardiograma (ECG) con bloqueo completo de rama izquierda (BCRI)-bloqueo completo de rama derecha (BCRD)-bloqueo auriculoventricular (BAV) de 1° y el EC (aumento de diámetros, deterioro de la función ventricular izquierda). Tanto el síncope como las palpitaciones fueron primer síntoma en 2 pacientes cada uno (1% y 1%). La fibrilación auricular (FA) persistente, la crisis asmática, la taquicardia, la taquiarritmia y la taquicardia ventricular fueron también la primera manifestación de IC. Veinte pacientes (9%) no pudieron precisar la forma de comienzo de la enfermedad.

La clase funcional se evaluó en la primera y en la última consulta, dividiendo a los pacientes en cinco grupos: A (población total), B (pacientes que continuaban en el seguimiento), C (individuos que no continuaban), D (fallecidos) y E (derivados a trasplante cardíaco). Los resultados fueron: en el grupo A  $2.6 \pm 0.85$  vs.  $2.21 \pm 0.75$  ( $p = 0.0001$ ) (Figura 2); en el grupo B  $2.61 \pm 0.84$  vs.  $2.06 \pm 0.75$  ( $p = 0.0002$ ); en el grupo C  $2.50 \pm 0.83$  vs.  $2.06 \pm 0.39$  ( $p = 0.0001$ ); en el grupo D  $2.74 \pm 0.19$  vs.  $2.77 \pm 0.20$  ( $p = 0.94$ ) y en el grupo E  $2.92 \pm 0.61$  vs.  $3 \pm 1.17$  ( $p = 0.89$ ), respectivamente. Finalmente, al comparar los cinco grupos entre sí se verificó significación estadística ( $p < 0.05$ ) entre el total (grupo A) y los fallecidos (grupo D), el total (grupo A) y el trasplante cardíaco (grupo E), entre los segundos (grupo B) y los fallecidos (grupo D) ( $p < 0.01$ ), entre los segundos (grupo B) y el trasplante cardíaco (grupo E) ( $p < 0.01$ ), entre s/segundos (grupo C) y los fallecidos (grupo D) ( $p < 0.01$ ) y entre s/segundos (grupo C) y el trasplante cardíaco (grupo E) ( $p < 0.01$ ). Es decir que entre el grupo A, el B y el C no hubo diferencias significativas, y tampoco entre los grupos D y E, pero sí entre los grupos A, B y C frente a los grupos D y E. Esto significa que los sujetos fallecidos y los pacientes trasplantados evolucionaron significativamente peor que los demás.

Se constataron 28 defunciones (13.5%). La media de edad de este grupo fue  $58.3 \pm 12.3$  años; las causas de muerte fueron: muerte súbita en 11 pacientes (43%), IC terminal en 8 (28.5%), muerte no cardíaca en 4 (14.3%),



**Figura 3.**

CCV: cirugía cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; MS: muerte súbita; NC: no cardíaca.

mortalidad debida a cirugía cardiovascular en 3 individuos (10.7%), un paciente falleció por disfunción protésica y uno luego de un trasplante cardíaco alejado (3.6% cada uno) (Figura 3).

De los 28 pacientes fallecidos, 10 (37%) tenían enfermedad de Chagas, 4 (15%) presentaban etiología isquémica, 4 (15%) eran hipertensos, 5 sujetos (18.5%) murieron por causas idiopáticas, 3 (11%) por causas valvulares y 1 (3.7%) tenía antecedente de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial.

Los mayoría de las manifestaciones electrocardiográficas que a continuación se mencionan estaban asociadas de a dos o de a tres, aunque para simplificar el análisis de los cambios más frecuentemente hallados se muestran individualmente. Se analizaron 186 ECG, 20 pacientes no registraban ECG en la base de datos. Las extrasístoles ventriculares y el BCRl fueron las anomalías más frecuentes, presentes en 47 ECG cada una (25% y 25%), seguidas por la fibrosis en 39 pacientes (21%), la mayoría de las veces asociada con isquemia subepicárdica, la cual se observó en 17 sujetos (9%). El BCRD se encontró en 31 pacientes (16.7%) muy asociado con hemibloqueo izquierdo anterior, presente en 21 ECG (11.3%), y bloqueo auriculoventricular de primer grado en 9 (5%), mientras que sólo 7 (3.8%) tuvieron trastornos incompletos de conducción intraventricular. La HVI se halló en 31 ECG (16.7%), la sobrecarga auricular izquierda en 17 (9%), la sobrecarga ventricular izquierda en 14 (7.5%), la sobrecarga ventricular derecha en 2 (1%), la biauricular en 2 (1%) y la biventricular en 3 (1.6%), mientras que mostraron repolarización anormal 3 ECG (1.6%). Se registraron 3 taquicardias sinusales (TS9, 1.6%), 1 bradicardia sinusal (0.5%) y un paro sinusal (0.5%). La FA permanente se halló en 27 pacientes (14.5%), persistente en 4 (2%) y paroxística en 2 (1%); 16 enfermos (8.6%) tenían ritmo de marcapaso definitivo y 12 (4%) con resincronizador, por lo que 145 pacientes (70%) tenían ritmo sinusal de base (Tabla 1).

La media de la natremia de los 106 pacientes fue de  $139.2 \pm 3.7$ .

Se consideraron pacientes hipotensos a los que tenían menos de 100 mm Hg de presión arterial sistólica; el 14% cumplió esta condición. Hubo dificultad para aumentar la dosis de beta bloqueantes (BB) pero no fue necesario suspender el fármaco en ningún caso y la dosis pudo ser titulada hasta una dosis más alta en muchos pacientes.

Seis enfermos (2.5%) tuvieron anemia durante el seguimiento (hemoglobina  $< 12$  mg%) y 17 (8%) presentaron insuficiencia renal. Treinta y un sujetos (15%) eran diabéticos, 63 (30.5%) eran aún o habían sido hipertensos,

**Tabla 1.**

Electrocardiograma	%
Arritmia ventricular (EV)	25
Bloqueo completo de rama izquierda	25
fibrosis	21
HVI	16.8
Bloqueo completo de rama derecha	16.7
Hipertrofia ventricular izquierda	11.3
Isquemia SE	9
Sobrecarga auricular izquierda	9
Sobrecarga ventricular izquierda	7.5
Bloqueo auriculoventricular de primer grado	5
Trastornos incompletos de condición IV	3.8
Sobrecarga biventricular	1.6
Repolarización anormal	1.6
Taquicardia sinusal	1.6
Sobrecarga ventricular derecha	1
Sobrecarga biauricular	1
Paro sinusal	0.5

EV, extrasístoles ventriculares; IV, intraventricular; SE, subepicárdica.

**Tabla 2.**

DDVI inicial	$65.7 \pm 8.7$
DDVI final	$65.4 \pm 10.75$
p	0.75
FEVI inicial	$39.35 \pm 13.83$
FEVI final	$38 \pm 13.75$
p	0.38

DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

18 sujetos (9%) padecían hipotiroidismo, 1 (0.5%) tenía hipertiroidismo y 40 (19.5%) eran dislipidémicos.

El 90% de los pacientes recibió tratamiento con BB, el 81% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el 65% antialdosterónicos, el 54% furosemida, el 45% utilizaban antiagregantes plaquetarios, el 34% recibió digoxina, el 29% amiodarona, el 26% estaba anticoagulados con acenocumarol, el 14% recibió antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), el 7.3% hipoglucemiantes orales, el 8.2% estatinas, el 2.3% fibratos, el 4.4% anticálcicos, el 1.5% nitratos 1.5% y el 16% recibió otros fármacos.

El DDVI medio inicial fue  $65.7 \pm 8.7$  mm y el final  $65.4 \pm 10.75$  mm ( $p = 0.75$ ). La FEVI inicial fue  $39.34 \pm 13.83\%$  y la final  $38 \pm 13.74\%$  ( $p = 0.38$ ) (Tabla 2).

La media de seguimiento ecocardiográfico fue de  $39 \pm 39.5$  meses.

El 49% (102) de los pacientes tenía internaciones por IC antes de iniciar el seguimiento y el 11% (24) la tuvo con posterioridad.

Al 17.4% del total de los pacientes se le realizó una prueba de ejercicio cardiopulmonar, la media del  $VO_2$  máx fue  $18.4 \pm 4.8$  y la media del porcentaje de  $VO_2$  estimado fue  $61.32 \pm 19.5\%$ .

## Discusión

La base de datos analizada se elaboró con la información proveniente de pacientes en seguimiento ambulatorio. Si bien es una muestra menor, se intenta comparar los hallazgos con los de bases de datos de distintas características. La información con que contamos sobre las pautas de manejo de los pacientes ambulatorios en nuestro país es escasa. Un aporte en este sentido fue el realizado por el estudio OFFICE.<sup>12</sup> Los registros de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y del Concejo Nacional de Residentes de Cardiología (CONAREC) se refieren a la etapa hospitalaria.<sup>13-15</sup> En la encuesta DIME-IC<sup>16</sup> de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) se interrogó

a los médicos involucrados en el tratamiento de la IC. En el Registro HOSPICAL<sup>17</sup> se analizó el abordaje farmacológico de la IC descompensada durante la internación y las estrategias empleadas al momento del alta.

En referencia a las características de la población, nuestra serie tuvo una media de edad de  $56 \pm 11$  años, promedio menor en comparación con las encuestas de la SAC y el CONAREC VI, que mostraron una distribución por edad de  $67 \pm 14$  y  $65.5 \pm 12$  años, respectivamente. También fue menor que las de los estudios OFFICE ( $67.6 \pm 12$  años) y DIAL (64.7 años).

El sexo masculino predomina en todos los registros: 61% (SAC) y 59% (CONAREC VI).<sup>13,14</sup> En el estudio OFFICE, el 64.6% de los pacientes fueron hombres, mientras que en el DIAL lo fue el 72.8%;<sup>3</sup> este último fue el más parecido al nuestro, en el cual la población masculina fue del 83% y la femenina del 17%. En el estudio HOSPICAL, la media de edad de los participantes fue de  $67 \pm 13$  años y el 60% eran varones.<sup>17</sup>

La etiología predominante en el estudio OFFICE fue la isquémica (40.5%).<sup>12</sup> La prevalencia de enfermedad coronaria como antecedente claramente definido fue del 36% en el registro de la SAC de 1993<sup>13</sup> y en el del CONAREC IV,<sup>14</sup> mientras que fue menor en la serie que presentamos (21.25%, que aumenta al 26% si se suma la asociación con hipertensión arterial). No obstante, es también la más prevalente y similar a la del registro SAC 2007 en el que sólo el 29% era de etiología isquémico-necrótica.<sup>15</sup> Estas cifras difieren considerablemente de aquellas informadas internacionalmente, en las cuales la prevalencia de EC es cercana al 70%.<sup>18,19</sup> En el estudio DIAL, el análisis poblacional mostró antecedentes de IAM y angina en el 45% de los pacientes.<sup>3</sup> Los datos de la encuesta DIME-IC señalan a la cardiopatía isquémica como la etiología más frecuente, con un 50%.<sup>16</sup> En el estudio OFFICE se consideró miocardiopatía idiopática al 9.3% de los pacientes, en comparación con el 21.25% (26% si se suma la asociación con hipertensión arterial) de nuestra serie.

Los datos disponibles en las encuestas SAC y CONAREC revelan una alta prevalencia de hipertensión arterial como situación asociada con la aparición de IC (57% y 66%, respectivamente),<sup>13,14</sup> en coincidencia con los hallazgos del estudio Framingham en el cual este antecedente estaba presente prácticamente en el 78% de los pacientes.<sup>20</sup> El estudio OFFICE registró un 23.7% de hipertensión arterial y el DIAL, un 60%. Consideramos la presencia de IC de etiología hipertensiva cuando la hipertensión arterial era referida como única situación antes del diagnóstico de la enfermedad, lo cual tuvo lugar en el 20.7% de nuestros pacientes (25.5% si sumamos la asociación con cardiopatía isquémica), prevalencia similar a la isquémica. Coincidimos en que antes de establecer una relación causa-efecto, es más correcto hablar de asociación, especialmente en pacientes que, como consecuencia de la evolución de la enfermedad, han dejado de ser hipertensos y, por el contrario, presentan cifras bajas de presión arterial. También creemos que esto es válido para los enfermos con MCD y serología para enfermedad de Chagas positiva, en quienes la etiología debería ser confirmada por biopsia. Queda establecida más claramente la relación causa-efecto en los enfermos que han padecido un IAM y evolucionan remodelando y dilatando su VI. Los hallazgos del registro SOLVD demostraron que, si bien la enfermedad coronaria era la etiología responsable de la IC en cerca del 70% de los pacientes, el 43% refería antecedente de hipertensión arterial.<sup>21</sup>

Es de destacar la baja prevalencia de la enfermedad de Chagas como etiología asociada en las encuestas de la

SAC y el CONAREC (4% y 3%, respectivamente), probablemente relacionado con la incorporación de pacientes de zonas no endémicas; en el estudio OFFICE la prevalencia fue del 6%. En nuestros pacientes, encontramos serología positiva para enfermedad de Chagas en el 18% de ellos. Entre el 15% y el 45% de los médicos consultados en la encuesta DIME-IC solicitaban serología para la enfermedad de Chagas, en discrepancia con las proporciones encontradas en los registros nacionales previamente enumerados (menos del 6% de las etiologías).<sup>16</sup>

En cuanto al tratamiento farmacológico al alta, al comparar la encuesta CONAREC VI con la de la SAC se observó una mayor prescripción de IECA (69% vs. 48.5%), BB (12% vs. 2.5%) y anticoagulación oral con dicumarínicos (22% vs. 2.5%). Asimismo, la utilización de digital fue similar (54% vs. 50.5%) y menor la indicación de antagonistas cálcicos (4% vs. 10%).<sup>2</sup> Siete años después (2006), en el OFFICE se publica: IECA, 9% (78.2% enalapril y 8% ramipril); inhibidores AT1, 10.5% (8.1% losartán y 2.4% otros); BB, 69.4% (48.9% carvedilol, 4.1% bisoprolol y 16.4% atenolol) y espironolactona, 61.8%. En el estudio HOSPICAL, al alta se indicó IECA-ARA II en el 78% de los pacientes, BB en el 61% y espironolactona en el 51%. Indicamos IECA al 81% de nuestros pacientes (96% enalapril), ARA II al 14% (45% losartán y 27.5% candesartán), BB al 90% (92.5% carvedilol), antialdosterónicos al 65% (92.5% espironolactona y 7.5% eplerenona). La encuesta DIME-IC de 2004 informó que el 90% de los médicos encuestados prescribió IECA (aunque sólo el 50% en dosis óptima). El 80% consideró el empleo de BB, principalmente carvedilol (el 20% emplea dosis de 50 mg/día), espironolactona el 65%, digoxina el 30% y furosemida el 80%.

En cuanto a los métodos de estudio utilizados, en todos los pacientes había sido evaluada la función ventricular izquierda por EC y clase funcional según la NYHA. A pesar de las limitaciones económicas se pudo realizar el TECP al 17% de los pacientes. Esta cifra, en el estudio OFFICE, fue del 5%. Enfatizamos realizar esta prueba, sobre todo en los pacientes en los que la indicación de trasplante cardíaco era dudosa y en aquellos en los que, en el seguimiento a largo plazo, referían disnea de difícil comprobación. En todos en quienes se realizó, se tomó una decisión en cuanto a inclusión en lista de espera con mayor racionalidad y fundamento, puesto que es conocida su sensibilidad para estratificar el riesgo. Fueron identificados tres grupos de individuos (supervivencia anual): grupo 1 > 14 ml/kg/m: 94%; grupo 2 < 14 ml/kg/m aceptados para trasplante cardíaco: 70%, y grupo 3 < 14 ml/kg/m rechazados para trasplante cardíaco: 47%. Los pacientes del grupo 1, a pesar del deterioro hemodinámico en reposo grave tienen una supervivencia igual a la de los derivados a trasplante cardíaco y pueden ser tratados farmacológicamente hasta que la capacidad de ejercicio se deteriore.<sup>22</sup>

Por el diseño del estudio no podemos establecer una relación de causalidad entre la intervención realizada y los resultados observados respecto de la clase funcional, los parámetros ecocardiográficos y las internaciones previas y posteriores, pero resaltamos las diferencias significativas favorables entre la clase funcional inicial y la final en todos los grupos, excepto en el de los fallecidos y los derivados a trasplante cardíaco en quienes, como era esperable, se observó empeoramiento de la clase funcional, sin significación estadística, así como entre la estabilidad del DDVI y la FEVI, también sin diferencias, y la importante diferencia porcentual favorable entre pacientes internados antes del seguimiento y durante éste.

La mayor parte de la existencia del paciente transcurre en forma ambulatoria, por lo que el comportamiento diario, el apego a las normas recomendadas, el acceso rápido al sistema de salud y la labor adecuada del médico tratante son los determinantes de la evolución y los mayores responsables a la hora de evitar internaciones.<sup>23,24</sup>

Como limitaciones de esta investigación, debemos destacar que el análisis de una base de datos tan extensa implica la mención de gran cantidad de información si se pretende extraer y mostrar toda o casi toda aquella que se encuentra en dicha base; aun así, esto no se ha logrado. Además, la cantidad de información quita límites al estudio y puede hacerse de difícil lectura. Una metodología alternativa sería elaborar distintos trabajos, con datos más acotados en cada uno de ellos.

## Conclusiones

A partir de la implementación del programa de tratamiento se observó una mejora en la mortalidad, la clase funcional, las internaciones, y el abandono del seguimiento.

En contradicción con los parámetros anteriores, no hubo diferencia significativa en el DDVI y la FEVI entre el comienzo del seguimiento y su finalización.

En relación con la miocardiopatía chagásica, es alta la participación de estos pacientes en relación con los registros nacionales (SAC 4%, CONAREC 3% y OFFICE 6%). Es la etiología más frecuente entre los sujetos fallecidos y su incidencia aumentó durante el seguimiento, hecho que estaría indicando la impronta del carácter endémico de esta enfermedad en nuestra región. En este sentido, todos los pacientes de origen boliviano eran enfermos chagásicos.

La utilización de BB, IECA y antialdosterónicos fue elevada.

A pesar de ser un análisis retrospectivo observacional se puede concluir que el seguimiento en una UIC permite un mejor control de los pacientes y la modificación de la evolución natural de la enfermedad. Además, la implementación de programas de tratamiento con información, educación, entrega de medicación y seguimiento telefónico optimiza los resultados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

## Autoevaluación del artículo

La insuficiencia cardíaca es una afección de creciente prevalencia.

Indique cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la insuficiencia cardíaca es correcta:

A, La insuficiencia cardíaca es la enfermedad cardiovascular más prevalente; B, La evolución de la insuficiencia cardíaca está determinada sólo por el deterioro de la contractilidad; C, Dos tercios del costo global que produce la insuficiencia cardíaca son adjudicados a la etapa de internación; D, La insuficiencia cardíaca disminuyó su incidencia en los últimos 30 años; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/124461](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/124461)

### Cómo citar este artículo

Bonafede RJ, Rodríguez C. Insuficiencia cardíaca. Actualización de un análisis observacional de una base de datos. Trabajos Distinguidos Cardiología 19(2):5-10, Jul 2014.

### How to cite this article

Bonafede RJ, Rodríguez C. Heart failure. Analysis of observational data from a database: an update. Trabajos Distinguidos Cardiología 19(2):5-10, Jul 2014.

## Bibliografía

- Mc Murray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, et al. Clinical Epidemiology of Heart Failure: Public and Private Health Burden. *Eur Heart J* 19(Suppl P):9-16, 1998.
- Sosa Liprandi MI, González MA, Sosa Liprandi A. Perspectiva de la insuficiencia cardíaca en la Argentina. *Medicina* 59:787-792, 1999.
- Grancelli H, Ferrante D, Varini S, Nul D, Zambrano C, Soifer S, et al. Improvement of treatment compliance explains benefit in telephone intervention on heart failure patients. DIAL trial. *Circulation* 108(suppl IV):IV-484, 2003.
- Kimelstiel C, Levine D, Perry K, Patel AR, Zanadantz A, Gorham N, et al. Randomized, controlled evaluation of short and long term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network. The SPAN-CHF trial. *Circ* 110:1450-5, 2004.
- Mc Alister FA, Simon Stewart S, Stefania Ferrua S, Mc Murray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 44:810-9, 2004.
- Guidelines AHA/ACC 2005.
- Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 93:841-842, 1996.
- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44:672-675, 1980.
- Komadja M, Jais P, Reeves F. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 11:824-831, 1990.

- Escudero EM, Ronderos R, Corneli D, López Santi R, Lamarque A, Pacer A, Lombardo R, Puccini V, Lerman M, D'Ovidio A, Comité de Ecocardiografía de la Federación Argentina de Cardiología. Rol del ecocardiograma en el manejo de pacientes con síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. Estudio multicéntrico (EMECO). *Rev Fed Arg Cardiol* 28:561-570, 1999.
- Mosso G, Bonafede R. Insuficiencia Cardíaca, Análisis Observacional de Base de Datos. *Rev Insuf Cardíaca* 3(2):65-71, 2008.
- Thierer J, Belziti C, Francesia A, Vulcano N, Bettati M, Rizzo M, Blanco P, Cragnolino R, Mezzalana V, Picarel A, Barrios A, Marconcini G, en representación de los investigadores del Estudio OFFICE IC, Área de Investigación de la SAC. Manejo ambulatorio de la insuficiencia cardíaca crónica en la Argentina: Estudio OFFICE IC. *Rev Argent Cardiol* 74:2:109-116, 2006.
- Comité de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología. Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. *Rev Argent Cardiol* 61(Suppl 1):7-25, 1993.
- Amarilla GA, Carballido R, Tacchi CD, y col. Insuficiencia cardíaca en la República Argentina. Variables relacionadas con mortalidad hospitalaria. Resultados preliminares del protocolo CONAREC VI. *Rev Argent Cardiol* 67:53-62, 1999.
- Fairman E, Thierer J, Rodríguez L, Blanco P, Guetta J, Fernández S, Marturano M, Botto F, Borracci R. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca 2007. *Rev Argent Cardiol* 77(1), 2009.
- Perna ER, Cimbaro Canella JP, Lobo Márquez LL, Colque R, Diez F, Poy C, Perrone SV. La opinión del médico sobre el manejo de la insuficiencia cardíaca: resultados de la Encuesta Nacional "DIME-IC". *Rev Fed Arg Cardiol* 34:61-74, 2005.
- Perna E, Cimbaro Canella J, López Campanher

- Echazarreta D, Poy C, Martelotto A, Fernández A, Trecco P, Hernández D, Lobo Márquez L. Comité de Insuficiencia Cardíaca-Federación Argentina de Cardiología. Tratamiento farmacológico durante la internación por insuficiencia cardíaca descompensada en el registro HOSPICAL. <http://www.fallacardiaca.org/datos/presentados1.pdf>
- The Digitalis Investigators Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525-33, 1997.
- Gheorghiadu M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 97:282-9, 1998.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 121:951-7, 1991.
- Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SJ, et al. for the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22:14A-19A, 1993.
- Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmondson LH, Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83:778-786, 1991.
- McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 44:810-9, 2004.
- Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 25:1570-95, 2004.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Terapia Clínica y Angioplastia con Stent en la Estenosis Aterosclerótica de la Arteria Renal

Cooper CJ, Murphy TP, Dworkin LD y colaboradores

University of Toledo, Toledo; Rhode Island Hospital/Alpert Medical School of Brown University, Providence y otros centros participantes; EE.UU.

[Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis]

New England Journal of Medicine 370(1):13-22, Ene 2014

*En los enfermos con estenosis aterosclerótica de la arteria renal, con hipertensión arterial o enfermedad renal crónica, la angioplastia con implante de stent no se asocia con beneficios adicionales, en comparación con el tratamiento farmacológico óptimo.*

La prevalencia de estenosis aterosclerótica de la arteria renal (EAR) en los sujetos de más de 65 años es cercana al 7%; por lo general, la EAR se observa en los pacientes con hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial periférica o enfermedad coronaria. Asimismo, la EAR puede ser causa de HTA, nefropatía y múltiples complicaciones a largo plazo. En los estudios realizados en la década del 90, la angioplastia de la arteria renal o la angioplastia con stents se asociaron con reducciones importantes de la presión arterial sistólica y con estabilización de la enfermedad renal crónica. En consecuencia, el número anual de procedimientos aumentó en forma considerable, en un 364%, entre 1996 y 2000. Sin embargo, los estudios clínicos posteriores no confirmaron las observaciones de los primeros trabajos, en términos de los beneficios de la presión arterial y de la función renal. No obstante, los autores destacan que hasta la fecha ninguna investigación evaluó específicamente la evolución clínica asociada con esta forma de tratamiento.

La EAR aterosclerótica se asocia con consecuencias importantes, clínicas y en el ámbito de salud pública. De hecho, de confirmarse los efectos favorables de la angioplastia con stent, el procedimiento pasaría a ser una estrategia fundamental para reducir los índices de eventos renales y cardiovasculares. De lo contrario, estas intervenciones sólo significarían costos sustanciales para los sistemas de salud.

El objetivo del presente estudio fue, por lo tanto, analizar los efectos de la angioplastia con stent sobre la incidencia de eventos cardiovasculares y renales.

### Pacientes y métodos

El *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions* (CORAL) fue un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado que comparó el tratamiento clínico exclusivo con la terapia clínica más la colocación de stents en la arteria renal en pacientes con EAR

e HTA, enfermedad renal crónica o ambas. La incorporación de los enfermos comenzó en 2005; se incluyeron pacientes con EAR grave e HTA, con presión arterial sistólica  $\geq 155$  mm Hg a pesar del tratamiento con 2 antihipertensivos o más agentes. La EAR grave se definió en presencia de estenosis de al menos un 80%, pero inferior al 100%, o de estenosis de 60% como mínimo, pero por debajo del 80%, con un gradiente de presión sistólica de al menos 20 mm Hg, en las angiografías analizadas en la *University of Virginia*.

En el transcurso de la investigación se modificaron algunos criterios de inclusión. Se dejó de considerar la presión arterial sistólica de 155 mm Hg o más y los enfermos con EAR sin hipertensión arterial sistólica pudieron ser incorporados al estudio siempre y cuando presentaran enfermedad renal crónica, definida por un índice de filtrado glomerular (IFG)  $< 60$  ml/1.73 m<sup>2</sup>, calculado con la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Asimismo, la EAR pudo ser diagnosticada mediante ultrasonografía o angiografía por resonancia magnética o tomografía computarizada.

Fueron excluidos los pacientes con EAR secundaria a displasia fibromuscular, los sujetos con enfermedad renal crónica no atribuible a nefropatía isquémica y los enfermos con niveles séricos de creatinina  $> 4$  mg/dl, entre otros criterios de exclusión.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo de angioplastia con implante de stent o de terapia farmacológica exclusiva (GA y GF, respectivamente). Los pacientes de ambos grupos recibieron antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos y agentes hipoglucemiantes e hipolipemiantes, según las recomendaciones vigentes. Los enfermos fueron tratados sistemáticamente con candesartán, en ocasiones en combinación con hidroclorotiazida, y con amlodipina más atorvastatina; las dosis se ajustaron en función de la presión arterial y de los niveles de lípidos. El objetivo del tratamiento farmacológico fue lograr cifras de presión arterial  $< 140/90$  mm Hg en los sujetos sin otras comorbilidades y por debajo de 130/80 mm Hg en los enfermos con diabetes o enfermedad renal crónica.

En los pacientes del GA se trataron todas las arterias con estenosis  $\geq 60\%$ ; los sujetos con estenosis múltiples fueron sometidos a un procedimiento o más, a intervalos de 2 a 4 semanas. Los enfermos del GF, con al menos un riñón de más de 8 cm de longitud, que presentaron insuficiencia renal aguda anúrica u oclusión

completa de todas las arterias renales, fueron sometidos a angioplastia en el transcurso del seguimiento.

El criterio principal de valoración fue la incidencia de eventos cardiovasculares o renales: criterio combinado de mortalidad por causas cardiovasculares o renales, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, internación por insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal progresiva o necesidad permanente de terapia de reemplazo renal. La insuficiencia renal progresiva se estableció en los enfermos con una reducción del 30% o más del IFG basal, persistente durante al menos 60 días. Los componentes individuales del parámetro combinado de valoración y la mortalidad por cualquier causa fueron criterios secundarios de valoración. El reclutamiento se interrumpió en enero de 2010, con la incorporación de 947 pacientes, que fueron seguidos hasta 2012.

Los análisis estadísticos se realizaron en la población por intención de tratar. Las variables categóricas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher; los intervalos hasta los eventos se estimaron con curvas de Kaplan-Meier; las comparaciones se realizaron con pruebas del orden logarítmico. Mediante modelos de Cox se estimaron los *hazard ratio* (HR). Se realizaron análisis de sensibilidad según el sexo, la etnia y la presencia de diabetes y de isquemia renal general.

## Resultados

Entre mayo de 2005 y enero de 2010 fueron evaluados 5 322 enfermos, 947 de los cuales reunieron los criterios de inclusión ( $n = 467$  y  $480$  en el GA y el GF, respectivamente). Los análisis finales se realizaron en 931 pacientes. En total, 19 sujetos asignados al inicio al GF fueron, posteriormente, sometidos a angioplastia con implante de *stent*. Los enfermos fueron seguidos durante una mediana de 43 meses.

En el 94.6% de los pacientes del GA (434 de 459) se colocaron *stents*, con lo cual se logró una reducción promedio de la estenosis de  $68 \pm 11\%$  a  $16 \pm 8\%$  ( $p < 0.001$ ). La disección arterial fue la complicación angiográfica más común, registrada en 11 enfermos. Ningún participante requirió diálisis en el transcurso de los 30 días posteriores a la asignación al tratamiento. Un sujeto del GA debió comenzar la diálisis entre los 30 y los 90 días siguientes al reclutamiento. Un paciente del GF presentó un accidente cerebrovascular mortal el día en el que ingresó al estudio.

No se registraron diferencias significativas en la incidencia del parámetro principal de valoración entre el GA y el GF (35.1% y 35.8%, respectivamente; HR: 0.94; intervalo de confianza 95% [IC 95%]: 0.76 a 1.17;  $p = 0.58$ ). Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en la frecuencia de los componentes individuales del criterio principal de valoración ni en la mortalidad por cualquier causa en el transcurso del seguimiento. No se encontraron interacciones entre la evolución y el tratamiento en los cuatro subgrupos de

enfermos, especificados de antemano, según la etnia negra (respecto de otras etnias), el sexo, la presencia o ausencia de diabetes y la presencia o ausencia de isquemia general.

Al inicio, los enfermos utilizaban en promedio 2.1 agentes antihipertensivos; al final del estudio, el número de fármacos aumentó en ambos grupos, sin diferencias entre ellos (3.3 en el GA y 3.5 drogas, en promedio, en el GF;  $p = 0.24$ ).

La presión arterial sistólica se redujo en los pacientes del GF en 15.6 mm Hg en promedio y en los sujetos del GA, en 16.6 mm Hg. Sin embargo, en el análisis longitudinal, la presión arterial sistólica fue moderadamente más baja en los enfermos del GA, respecto de los sujetos del GF ( $-2.3$  mm Hg, IC 95%:  $-4.4$  a  $-0.2$  mm Hg;  $p = 0.03$ ). La diferencia se mantuvo a lo largo de toda la investigación.

## Discusión y conclusión

El objetivo del estudio CORAL fue determinar si el tratamiento de la EAR, con angioplastia e implante de *stent*, en combinación con la terapia farmacológica, mejora la evolución clínica de los sujetos con EAR aterosclerótica. Los resultados sugieren que la angioplastia no se asocia con beneficios adicionales, en términos del criterio combinado de valoración o sus componentes individuales. Los hallazgos fueron similares en todos los subgrupos de pacientes, incluso en los enfermos con isquemia renal general y en los sujetos con riesgo cardiovascular alto. Se comprobó una diferencia moderada, pero significativa, de la reducción de la presión arterial sistólica entre los enfermos sometidos a angioplastia; no obstante, este cambio no se reflejó en mejoras en la evolución clínica.

Dos estudios previos, el *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions* (ASTRAL) y el *Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery* (STAR), tampoco encontraron diferencias importantes entre los tratamientos en términos de la función renal; sin embargo, en ambas investigaciones se incluyeron enfermos sin EAR grave y no se evaluaron subgrupos específicos de pacientes.

Uno de los interrogantes principales en el contexto del estudio CORAL tuvo que ver con la posibilidad de replicar el tratamiento farmacológico utilizado, en la práctica diaria. Los participantes del ensayo fueron tratados con candesartán (un antagonista de los receptores de la angiotensina II), en combinación con diuréticos o sin éstos, y con amlodipina, antiagregantes plaquetarios y atorvastatina. La diabetes se controló según lo establecido en las recomendaciones vigentes. Los enfermos asignados a este esquema de terapia farmacológica evolucionaron muy bien en términos cardiovasculares y renales, a pesar de contar con de edad avanzada y de presentar, con mucha frecuencia, HTA, diabetes, enfermedad renal crónica y otros trastornos cardiovasculares.

Por lo tanto, señalan los autores, los hallazgos sugieren que, en los enfermos que pueden ser tratados



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de esta forma, la angioplastia de la arteria renal se asocia con pocos beneficios adicionales. Por ende, el tratamiento clínico parece la opción preferida para la mayoría de los pacientes con EAR.

Si bien en el estudio CORAL se incluyeron enfermos con obstrucción de la arteria renal de más del 60%, todavía se discute cuál es la gravedad de la estenosis que justifica el tratamiento quirúrgico. En la investigación no se incluyeron pacientes con displasia fibromuscular; sin embargo, diversos estudios sugirieron que la angioplastia podría ser particularmente beneficiosa para estos enfermos y que, incluso, podría curar la HTA en los pacientes jóvenes.

En conclusión, en los pacientes con EAR aterosclerótica, HTA o enfermedad renal crónica, la angioplastia con implante de *stent* no se asocia con beneficios importantes, en comparación con el tratamiento farmacológico óptimo.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/140414

## 2 - Estudio Controlado de la Desnervación Renal para la Hipertensión Arterial Resistente

Bhatt D, Kandzari D, Bakris G y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension]

New England Journal of Medicine 370(15): 1393-1401, Abr 2014

*Los resultados del presente estudio controlado en el cual se aplicaron criterios estrictos de eficacia no sugieren que la desnervación de las arterias renales sea un procedimiento eficaz para controlar la hipertensión arterial resistente a la terapia farmacológica óptima.*

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) está en aumento en todo el mundo. Se estima que alrededor del 10% de los enfermos hipertensos presenta HTA refractaria (HTA-R), definida en presencia de cifras de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más, a pesar del tratamiento correcto con dosis máximas de tres agentes antihipertensivos de distinta clase (incluso de un diurético). El riesgo de complicaciones cardiovasculares es particularmente alto en los pacientes con HTA-R.

Los autores señalan que el sistema nervioso simpático, y en especial las interacciones entre los riñones y el cerebro, cumplen un papel decisivo en la aparición de HTA-R. En los últimos años, se ha propuesto una nueva modalidad terapéutica para estos enfermos; ésta consiste en la desnervación de las arterias renales (DAR) mediante radiofrecuencia. El procedimiento se utiliza en más de 80 países en todo el mundo. Al menos dos trabajos previos sugirieron la eficacia de la DAR en pacientes con HTA-R; sin embargo, por cuestiones metodológicas, los resultados referidos son difíciles de interpretar. Por este motivo,

el SIMPLICITY HTN-3 se diseñó cuidadosamente con el propósito de definir con exactitud el papel de la DAR en el abordaje los enfermos con HTA-R.

### Pacientes y métodos

Los enfermos de 18 a 80 años con HTA-R fueron aleatoriamente asignados a DAR o a simulación (sólo angiografía); los pacientes fueron controlados durante los 6 meses posteriores al procedimiento.

Al momento de la visita inicial, los enfermos debían presentar cifras de presión arterial sistólica  $\geq 160$  mm Hg (promedio de tres valoraciones realizadas en el consultorio), a pesar de la terapia con tres o más agentes antihipertensivos, con mecanismos complementarios de acción, en dosis máximas toleradas; uno de ellos debía ser un diurético en la dosis apropiada. En las dos semanas previas al inicio del estudio, los pacientes efectuaron dos controles de la presión arterial en sus hogares y completaron planillas diarias que permitieron definir la adhesión al tratamiento farmacológico. Los enfermos también efectuaron monitorización de la presión ambulatoria durante 24 horas ( $PA_{24}$ ), con lo cual se confirmó la presencia de cifras de presión arterial sistólica de 135 mm Hg o más altas. Se excluyeron los enfermos que habían sido internados por crisis hipertensivas en el año previo. Tampoco se incluyeron los pacientes con estenosis de la arteria renal superior al 50%, aneurismas de las arterias renales, intervenciones previas en estas arterias u otras anomalías morfológicas de la vasculatura renal.

En los pacientes del grupo de tratamiento activo se practicó DAR con radiofrecuencia, por medio de un catéter especial (*Symlicity*, Medtronic). Los enfermos desconocían si se les realizó DAR o sólo angiografía (grupo control). Durante los 6 meses de seguimiento, no se permitieron cambios en los fármacos antihipertensivos, a menos que fuera estrictamente necesario.

El criterio principal de valoración fue la modificación promedio en la presión arterial sistólica registrada en el consultorio (PASC) desde el inicio hasta el sexto mes, en el grupo de tratamiento activo respecto del grupo control, con un margen de superioridad de 5 mm Hg. Los cambios en la presión arterial sistólica en la  $PA_{24}$  fueron un criterio secundario de valoración. Los parámetros de seguridad específicamente analizados fueron los efectos adversos graves, es decir, la mortalidad por cualquier causa, la enfermedad renal en estadio terminal, los eventos tromboembólicos que motivaron daño orgánico terminal, las complicaciones vasculares renales o en otros vasos, las crisis hipertensivas en los 30 días posteriores al procedimiento y nueva estenosis de las arterias renales de más del 70% en el transcurso de los 6 meses. Los enfermos fueron controlados cada 6 meses durante 5 años.

Los análisis se realizaron en la población por intención de tratar; las comparaciones entre los valores iniciales y durante el seguimiento y entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t* y de *ch* al cuadrado. Según las recomendaciones de la *Food and Drug Administration*, para la superioridad de la DAR, respecto de la

simulación, se aplicó un umbral de 5 mm Hg para el criterio principal de valoración y de 2 mm Hg para el criterio secundario de valoración. Los estudios previos demostraron que los descensos de la presión arterial de 2 a 5 mm Hg se asocian con reducciones de la morbilidad cardiovascular.

## Resultados

El 37.1% de los enfermos evaluados inicialmente (535 de 1 441) cumplieron los criterios de inclusión e ingresaron al estudio entre 2011 y 2013 en 88 centros de los Estados Unidos. No se registraron diferencias en las características basales entre los dos grupos. Los pacientes utilizaban 5 agentes antihipertensivos en promedio; 4 de ellos se usaban en las dosis máximas toleradas. La mayoría de los enfermos estaban siendo tratados con hidroclorotiazida. El número y el tipo de fármacos antihipertensivos al inicio y a los 6 meses fueron similares en ambos grupos.

No se registraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento activo y el grupo control en el cambio en la PASC, a los 6 meses del procedimiento:  $-14.13 \pm 23.93$  mm Hg en el grupo de tratamiento activo y  $-11.74 \pm 25.94$  mm Hg en el grupo control, con una diferencia de  $-2.39$  mm Hg (intervalo de confianza [IC] del 95%:  $-6.89$  a  $2.12$ ;  $p = 0.26$ , con un margen de superioridad de 5 mm Hg).

A los 6 meses, las modificaciones en la presión arterial, en los controles ambulatorios, fueron de  $-6.75 \pm 15.11$  mm Hg en el grupo de tratamiento activo y de  $-4.79 \pm 17.25$  mm Hg en el grupo control, con una diferencia de  $-1.96$  mm Hg (IC 95%:  $-4.97$  a  $1.06$ ;  $p = 0.98$ , con un margen de superioridad de 2 mm Hg). Las modificaciones en la presión arterial sistólica, registrada en forma ambulatoria, fueron similares en los dos grupos. Para la presión arterial diastólica, los cambios fueron semejantes.

En algunos subgrupos de pacientes se observaron cambios importantes en la presión arterial, a favor del grupo de tratamiento activo; sin embargo, las diferencias fueron  $< 10$  mm Hg en todos los casos; además, ninguna diferencia fue significativa cuando se consideró un margen de superioridad de 5 mm Hg o cuando se tomaron en cuenta todos los factores de confusión. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos al considerar la presión arterial sistólica basal. Las diferencias en la frecuencia cardíaca a los 6 meses fueron similares en los participantes de los dos grupos.

Durante el estudio se produjeron 5 efectos adversos graves en el grupo de tratamiento activo (1.4%) y uno en el grupo control (0.6%), con una diferencia de 0.8% (IC 95%:  $-0.9$  a  $2.5$ ;  $p = 0.67$ ).

No se encontraron diferencias entre los grupos en la función renal, en ninguno de los momentos de valoración; el porcentaje de enfermos con un índice de filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> fue similar en ambos grupos.

No se observaron diferencias entre los grupos en los niveles séricos de la hemoglobina glucosilada (en la totalidad de la cohorte o en el subgrupo de enfermos diabéticos), desde el inicio y hasta los 6 meses.

## Discusión

El presente estudio controlado con simulación no reveló beneficios en asociación con la DAR, en términos de la reducción de la presión arterial, en pacientes con HTA-R. Los resultados no coinciden con los de algunos estudios clínicos previos y con los del SYMPLICITY HTN-2. Sin embargo, en un metanálisis anterior se anticipó que la eficacia de la DAR podría no ser tan importante como se pensó en un principio. Las discrepancias ponen de manifiesto la importancia de la inclusión de grupos control en los ensayos que evalúen cualquier nueva modalidad de terapia antihipertensiva.

Los autores señalan que, en los estudios anteriores, las comparaciones se realizaron entre los valores basales y los posteriores a los procedimientos de DAR; sin embargo, el efecto placebo siempre está presente.

La falta de información acerca de la adhesión a la terapia fue una de las limitaciones del presente trabajo; de hecho, se sabe que más del 50% de los enfermos con HTA-R no cumple correctamente el tratamiento. En el estudio, sin embargo, no se encontraron diferencias importantes en este sentido, entre los dos grupos. Asimismo, si bien las determinaciones de la presión arterial no se realizaron por la mañana, tal como lo establecen las recomendaciones de la *American Heart Association*, todas las evaluaciones se efectuaron alrededor de la misma hora del día. Además, el estudio no estuvo diseñado para comprobar diferencias pequeñas en la presión arterial sistólica o diastólica ni para conocer los posibles efectos en ciertos subgrupos particulares de pacientes. Aunque no se observaron diferencias vinculadas con el nivel de entrenamiento de los profesionales, no se incluyeron pruebas específicas para confirmar la correcta DAR. Incluso así, los autores sostienen que el sistema de catéter *Symlicity* permite confirmar la aplicación de la energía, y las muestas angiográficas sugirieron el efecto biológico de la descarga energética.

## Conclusión

Si bien la DAR fue un procedimiento seguro, no se asoció con los efectos esperados en términos de la reducción de la presión arterial sistólica. Los estudios futuros serán de gran ayuda para determinar la utilidad de procedimientos alternativos para la DAR y confirmar los beneficios referidos en los trabajos anteriores al respecto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141811](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141811)

### 3 - Dilatación del Ventrículo Derecho en la Ecocardiografía Realizada con Equipos Portátiles en la Sala de Guardia por Profesionales Entrenados en el Diagnóstico de Embolismo Pulmonar

Dresden S, Mitchell P, Carmody K y colaboradores

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; Boston University School of Medicine, Boston; New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

*[Right Ventricular Dilatation on Bedside Echocardiography Performed by Emergency Physicians Aids in the Diagnosis of Pulmonary Embolism]*

**Annals of Emergency Medicine** 63(1):16-24, Ene 2014

*La dilatación y la disfunción del ventrículo derecho, identificadas en la ecocardiografía realizada en la sala de guardia por profesionales entrenados, son hallazgos sumamente específicos para el diagnóstico de embolismo pulmonar. Sin embargo, ambos se asocian con una baja sensibilidad.*

El embolismo pulmonar (EP), una enfermedad frecuente y grave, a menudo no se diagnostica en forma correcta; aun hoy, un número considerable de pacientes fallece por EP no diagnosticado hasta el momento de la autopsia. Los índices de mortalidad a corto plazo han sido sumamente variables según las series, del 2.5% al 33%.

La morbilidad y la mortalidad asociadas con el EP obedecen a la obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho (VD), la cual puede motivar aumento de la presión de la arteria pulmonar, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular izquierda y colapso circulatorio. Se ha detectado disfunción del VD en el 27% al 40% de los enfermos normotensos con EP; la anormalidad predice la inestabilidad hemodinámica y el *shock*.

Las anormalidades ecocardiográficas que sugieren disfunción del VD son la dilatación del VD, la hipocinesia del VD, la motilidad paradójica del tabique interventricular, el signo de McConnell y la regurgitación tricuspídea.

Los dos tercios de las defunciones por EP se producen en la primera hora posterior al inicio de los síntomas; el 75% de los decesos tienen lugar durante la primera internación. Aunque el tratamiento temprano reduce los índices de mortalidad, el diagnóstico suele efectuarse tardíamente, sobre todo por las dificultades para la realización rápida de los estudios por imágenes.

La utilidad del ultrasonido, realizado con equipos portátiles durante la permanencia del enfermo en la sala de guardia, ha sido confirmada en numerosos estudios. En este contexto, la ecocardiografía permite establecer rápidamente el diagnóstico de derrame pericárdico y conocer las características del VD. Se ha visto que la dilatación del VD (DVD) en la ecocardiografía, en los pacientes con EP, se asocia con disfunción permanente del VD, insuficiencia del VD, EP recurrente y muerte, de allí la importancia de su detección temprana y del tratamiento apropiado.

El principal objetivo del presente estudio fue determinar el rendimiento diagnóstico de la DVD, en la ecocardiografía realizada junto a la cabecera del paciente

en la sala de guardia, en enfermos con diagnóstico presuntivo de EP. También se estableció el valor predictivo de ciertos hallazgos ecocardiográficos, asociados con la disfunción avanzada del VD (hipocinesia del VD, motilidad septal paradójica y signo de McConnell).

#### Pacientes y métodos

El estudio prospectivo y de observación incluyó enfermos internados en la sala de guardia del *Boston Medical Center*, con diagnóstico presuntivo o confirmado de EP, entre 2009 y 2011. Todas las ecocardiografías fueron realizadas por cuatro profesionales entrenados. Se incluyeron enfermos de más de 21 años con probabilidad moderada a alta de presentar EP (puntaje de Wells de 2 o más alto), quienes serían sometidos a angiografía pulmonar por tomografía computarizada (TAC) o a centellograma de ventilación/perfusión.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los signos vitales, los síntomas de inicio, los criterios de Wells, los hallazgos en la ecocardiografía realizada en la sala de guardia y los resultados en los estudios definitivos. Los pacientes con diagnóstico de EP antes de la llegada al hospital fueron incluidos en el estudio, independientemente del puntaje de Wells.

Los parámetros ecocardiográficos se registraron en forma estandarizada: tamaño del VD, cociente entre el tamaño del VD y del ventrículo izquierdo ([VI] valores normales de 0.6:1; los valores superiores a 1:1 se consideraron anormales), diámetro del VD y del VI, función del VD (normal o hipocinético), movilidad paradójica septal y signo de McConnell. El investigador principal revisó todos los estudios.

Los criterios principales de valoración fueron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el cociente positivo y negativo de probabilidad (CPP y CNP, respectivamente) de la DVD en el diagnóstico de EP. Los criterios secundarios de valoración fueron los signos avanzados de disfunción del VD (hipocinesia del VD, movilidad paradójica septal y el signo de McConnell). Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos.

#### Resultados

Entre 2009 y 2011 fueron estudiados 272 enfermos con probabilidad moderada a alta de presentar EP; el análisis final se realizó en 146 pacientes. El 86% de ellos tenían probabilidad moderada de EP, en tanto que en el 14% esta probabilidad fue alta, según los criterios de Wells. La prevalencia de EP en la muestra de estudio fue de 21% (n = 30 de los 146 pacientes evaluados). En 26 pacientes, el diagnóstico de EP se confirmó con angiografía pulmonar por TAC, en dos enfermos, mediante TAC de tórax con contraste, en un sujeto, con tomografía por emisión de positrones y en un paciente, mediante angiografía por sustracción digital.

Ciento veintinueve enfermos presentaban un cociente VD:VI normal en la ecocardiografía, mientras que 17 tuvieron cociente anormal (> 1:1). Se registró un 96% de coincidencia entre los resultados de los estudios realizados por los tres profesionales y su revisión por

el jefe del equipo. Entre los 30 pacientes con EP, 15 presentaron DVD. La DVD estuvo ausente en 114 de los 116 pacientes sin EP. Dos enfermos presentaron DVD sin EP; ambos pacientes tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica; estos enfermos, recuerdan los autores, pueden presentar disfunción crónica del VD en la ecocardiografía.

La DVD en la ecocardiografía realizada en la sala de guardia se asoció con una sensibilidad del 50% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 32% a 68%), una especificidad del 98% (IC 95%: 95% a 100%), valor predictivo positivo de 88% (IC 95%: 66% a 100%) y valor predictivo negativo de 88% (IC 95%: 83% a 94%). El CPP y el CNP fueron de 29 (IC 95%: 6.1% a 64%) y de 0.51 (IC 95%: 0.4% a 0.7%), respectivamente.

Cinco pacientes tenían diagnóstico de EP antes del enrolamiento en el estudio; en uno de ellos se comprobó DVD en la ecocardiografía realizada en la sala de guardia; los restantes cuatro pacientes tuvieron cociente VD:VI normal.

Once pacientes tuvieron hipocinesia del VD; en 10 de ellos se confirmó EP, de modo tal que el hallazgo se asoció con sensibilidad del 33% y especificidad del 99%. Los seis enfermos con signo de McConell presentaron EP: sensibilidad del 20% y especificidad del 100%. Asimismo, los ocho sujetos con motilidad septal paradójica tuvieron EP (sensibilidad de 27% y especificidad del 100%).

Sólo tres de los 30 enfermos con diagnóstico de EP fueron tratados en la sala de guardia, antes de la realización del estudio diagnóstico definitivo. Dos pacientes presentaban compromiso hemodinámico; ambos tuvieron DVD y signos de disfunción del VD en la ecocardiografía. Los dos enfermos recibieron agentes trombolíticos, con el diagnóstico presuntivo de EP. Un enfermo tenía antecedentes de EP y había interrumpido el tratamiento con warfarina varios días antes, de modo tal que se restituyó la anticoagulación. En los restantes 27 casos no se indicó tratamiento antes de la confirmación diagnóstica.

Para 29 enfermos se dispuso de información acerca de la localización, proximal o distal, del EP. Entre los 15 enfermos con EP confirmado y DVD en la ecocardiografía, casi todos presentaron coágulos proximales y sólo dos tuvieron embolia segmentaria. Entre los pacientes con EP confirmado, sin DVD, la mayoría presentó coágulos distales.

Ocho de los 30 pacientes con EP fueron internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI); todos ellos presentaban múltiples émbolos pulmonares y todos tenían DVD en la ecocardiografía inicial. En siete casos se encontró hipocinesia del VD, cinco pacientes presentaron el signo de McConell y siete enfermos tuvieron movimiento septal paradójico. Dos de los ocho enfermos internados en la UCI fallecieron durante la internación (en ambos, la ecocardiografía inicial mostró DVD, hipocinesia del VD, signo de McConell y motilidad septal paradójica).

## Discusión

El presente trabajo fue realizado en un centro académico, con residentes especialmente entrenados para la realización de ecocardiografía con equipos portátiles en la sala de guardia; una situación difícil de reproducir en otros ámbitos.

Se comprobó que la DVD es un hallazgo sumamente específico de EP, asociado, sin embargo, con una baja sensibilidad (98% y 50%, respectivamente). En opinión de los autores, la identificación de esta anomalía permitiría a los profesionales tomar decisiones terapéuticas en forma más rápida, antes de disponer de los estudios diagnósticos definitivos. De hecho, la presencia de DVD se asoció con un elevado CPP, de modo tal que en los enfermos con esta anomalía podría considerarse la terapia anticoagulante en forma temprana. Cabe recordar que las normativas vigentes recomiendan la anticoagulación empírica en los pacientes con índices elevados de sospecha de EP. Sin embargo, la ausencia de DVD no descarta la presencia de EP, para lo cual se requieren estudios por imágenes definitivos.

Los signos de disfunción avanzada del VD –hipocinesia, motilidad septal paradójica y signo de McConell– también fueron muy específicos de EP; no obstante, al igual que la DVD, las anomalías sugestivas de disfunción avanzada del VD se asociaron con poca sensibilidad. Se requieren más estudios para establecer con precisión la utilidad diagnóstica de los trastornos evaluados en la presente ocasión.

En general, la incidencia de DVD y de los signos sugestivos de disfunción del VD es más alta en los pacientes con émbolos proximales; en cambio, la mayoría de los enfermos con trombos distales tiene resultados ecocardiográficos normales.

La indicación temprana de anticoagulación siempre es una decisión difícil de tomar, aunque se sabe que esta forma de terapia mejora la evolución clínica. La realización de los estudios diagnósticos definitivos suele demorarse por diferentes motivos, entre los cuales cabe mencionar la falta de disponibilidad de los equipos necesarios y la necesidad de confirmar la función renal normal, antes de la inyección de medios de contraste. Según las recomendaciones del *American College of Chest Physicians*, la anticoagulación debería iniciarse antes de que se establezca el diagnóstico definitivo, en todos los enfermos con sospecha alta de EP y en los pacientes con nivel moderado de sospecha, pero con una demora anticipada de más de cuatro horas hasta la realización de los estudios diagnósticos definitivos. Recientemente se sugirió que esta conducta también es aplicable a los pacientes con un puntaje de Wells mayor de 4, en quienes las pruebas diagnósticas finales demorarán cerca de dos horas. A pesar de estas recomendaciones, sólo el 9% de los enfermos con EP recibe terapia anticoagulante antes de la realización de los estudios definitivos.

El riesgo de hemorragia, asociado con la anticoagulación, depende de múltiples factores, tales como la edad y la presencia de enfermedades malignas; la mitad de las complicaciones hemorrágicas



se producen en el transcurso de las dos horas que siguen al inicio del tratamiento, y aproximadamente el 25% de tales episodios son letales. Aunque sin duda se requieren estudios multicéntricos para confirmar los hallazgos obtenidos en esta ocasión, los resultados sugieren que la ecocardiografía con equipos portátiles, realizada en la sala de guardia por profesionales entrenados podría ser de gran ayuda al momento de tomar las primeras decisiones terapéuticas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141814](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141814)

#### 4 - La Aspirina en Pacientes Sometidos a Cirugía No Cardíaca

Deveraux P, Mrkobrada M, Chrolavicius S y colaboradores

McMaster University, Hamilton, Canadá

[Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery]

**New England Journal of Medicine** 370(16):1494-1503, Abr 2014

*La terapia con aspirina antes de las cirugías no cardíacas y en el periodo posoperatorio temprano no modifica el riesgo de mortalidad o de infarto agudo de miocardio, pero aumenta considerablemente la probabilidad de hemorragia mayor. Los hallazgos fueron similares en los enfermos tratados previamente con aspirina y en los pacientes que no recibían tratamiento crónico con este fármaco.*

En los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca (CNC), el infarto agudo de miocardio (IAM) es la complicación vascular importante más frecuente. Las CNC se asocian con activación de las plaquetas y trombosis de las arterias coronarias, posibles factores involucrados en la aparición de IAM. En un trabajo previo, la administración de aspirina, un antiagregante plaquetario, evitó las complicaciones vasculares graves en enfermos sometidos a CNC. Asimismo, en un amplio metanálisis que abarcó más de 110 000 enfermos no intervenidos quirúrgicamente, el tratamiento con aspirina redujo el riesgo de IAM y de eventos vasculares mayores. En este sentido, la aspirina en dosis altas no se ha asociado con ventajas clínicas, respecto de la utilización de dosis bajas; en cambio, este último esquema se acompaña de menos efectos adversos gástricos.

Al menos dos estudios demostraron que la aspirina es útil para evitar el tromboembolismo venoso en los enfermos sometidos a CNC; incluso así, en la práctica es más frecuente la indicación de terapia anticoagulante. Un tercio de los enfermos con CNC y riesgo de presentar complicaciones vasculares importantes recibe tratamiento perquirúrgico con aspirina. La utilización perioperatoria de aspirina varía considerablemente entre los pacientes tratados crónicamente con este agente y aquellos que no reciben aspirina. El *Perioperative Ischemic Evaluation 2* (POISE-2) analizó los efectos del tratamiento con dosis bajas de aspirina, respecto de placebo, en los índices de

mortalidad y de IAM no fatal a los 30 días, en sujetos sometidos a CNC.

#### Pacientes y métodos

El POISE-2 fue un estudio internacional, aleatorizado y controlado con placebo, con un diseño factorial 2 x 2 destinado a conocer los efectos de la aspirina, respecto del placebo, y de la clonidina, en comparación con placebo, en personas sometidas a CNC (en este estudio sólo se comunican los resultados para la primera de estas intervenciones).

Los pacientes fueron reclutados entre 2010 y 2013 en 135 centros de 23 países; en la asignación al tratamiento con aspirina o placebo se tuvo en cuenta si los enfermos utilizaban aspirina en forma crónica (durante un mes como mínimo, en el transcurso de las seis semanas anteriores a la cirugía) o si no estaban tratados crónicamente con aspirina. Los primeros debieron interrumpir el tratamiento al menos tres días antes de la intervención.

Los participantes fueron asignados al tratamiento con aspirina y clonidina, placebo más clonidina, aspirina más placebo o ambos placebos. Los enfermos comenzaron a ingerir aspirina (200 mg) o placebo justo antes de la cirugía y continuaron la terapia, en dosis de 100 mg diarios, durante 30 días en el grupo sin terapia previa con aspirina, y durante 7 días en el grupo que recibía tratamiento crónico con aspirina. Luego de esa semana, los enfermos retomaron el esquema de terapia que usaban antes del estudio. Los pacientes también iniciaron el tratamiento con 0.2 mg/día de clonidina o placebo, desde antes de la cirugía y durante 72 horas. La administración de aspirina se interrumpió en los enfermos que presentaron complicaciones hemorrágicas graves o en los que corrieran peligro su vida.

El criterio principal de valoración fue la combinación de la mortalidad y la aparición de IAM a los 30 días de la asignación a la terapia. Los parámetros evolutivos se analizaron con modelos proporcionales de Cox, según los antecedentes de la terapia con aspirina. Asimismo, se realizaron análisis por subgrupos, según el tipo de cirugía (vascular o no vascular) y el número de criterios del *Revised Cardiac Risk Index*.

#### Resultados

Fueron reclutados 10 010 enfermos: 5 628 de ellos sin terapia crónica con aspirina (grupo A) y 4 382 pacientes, tratados crónicamente con aspirina (grupo B); 4 998 sujetos fueron asignados al tratamiento perioperatorio con aspirina y 5 012 recibieron placebo. Las características basales fueron semejantes en ambos grupos; la edad promedio de los pacientes fue de 68.6 años y el 52.8% era de sexo masculino. El 32.7% de los enfermos tenía antecedentes de enfermedad vascular y el 4.3% había sido sometido a intervención coronaria percutánea con implante de *stents*. En los pacientes del grupo B, la terapia con aspirina se interrumpió a una mediana de 7 días antes de la cirugía. En los tres primeros días que siguieron a la intervención, el 65% de los pacientes recibieron anticoagulación en forma profiláctica. El 80.4% y el 82.4% de los enfermos

asignados a aspirina y placebo, respectivamente, ingirieron como mínimo el 80% de la medicación indicada.

Se registraron 351 eventos correspondientes al criterio combinado de valoración entre los 4 998 enfermos asignados a aspirina y 355 eventos entre los 5 012 pacientes que recibieron placebo (7% y 7.1%, en ese orden; *hazard ratio* [HR] en el grupo de aspirina de 0.99; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.86 a 1.15;  $p = 0.92$ ).

La incidencia de IAM fue de 6.2% en el grupo de aspirina ( $n = 309$ ) y de 6.3% en el grupo placebo ( $n = 315$ ; HR = 0.98; IC 95%: 0.84 a 1.15;  $p = 0.85$ ). La terapia con aspirina aumentó el riesgo de hemorragia mayor; se produjeron 230 episodios de hemorragia mayor en el grupo de tratamiento activo (4.6%), en comparación con 188 eventos en el grupo control (3.8%; HR = 1.23; IC 95%: 1.01 a 1.49;  $p = 0.04$ ).

Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en el sitio de la herida quirúrgica (78.3%) y en el tracto gastrointestinal (9.3%). La incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) fue de 0.3% en el grupo de aspirina y de 0.4% en el grupo placebo (HR = 0.84; IC 95%: 0.43 a 1.64;  $p = 0.62$ ). La mediana de la permanencia en el hospital fue de cuatro días en los dos grupos. Tampoco se registraron diferencias importantes entre los grupos en la duración de la internación en la unidad de cuidados intensivos o en unidad coronaria; la asignación a clonidina no afectó los resultados. Los efectos asociados con la terapia con aspirina se observaron en todos los subgrupos de pacientes ( $p \geq 0.16$  para todas las interacciones).

En el grupo A, la utilización de aspirina aumentó sustancialmente el riesgo de hemorragia mayor y redujo la probabilidad de ACV ( $p = 0.03$  para ambas comparaciones). En el grupo B, el tratamiento con aspirina aumentó considerablemente el riesgo de insuficiencia renal aguda con necesidad de diálisis ( $p = 0.04$ ). Sin embargo, las diferencias en las interacciones (según los grupos A y B) sólo fueron significativas para el riesgo de ACV ( $p = 0.01$ ). En el grupo A se produjeron tres episodios de ACV en el grupo de tratamiento activo, y 12, en el grupo placebo (HR = 0.25; IC 95%: 0.07 a 0.89); en el grupo B se registraron 13 y 7 eventos, respectivamente (HR = 1.86; IC 95%: 0.74 a 4.66;  $p = 0.19$ ). Los efectos de la aspirina sobre la incidencia de IAM fueron similares en los pacientes de los grupos A y B (HR = 0.98; IC 95%: 0.79 a 1.22 en el grupo A, y HR = 0.99; IC 95%: 0.79 a 1.24 en el grupo B;  $p = 0.96$  para la interacción). Los efectos de la aspirina sobre los eventos hemorrágicos mayores o que pusieran en peligro la vida fueron similares en ambos grupos (HR = 1.24; IC 95%: 0.99 a 1.55, en el grupo A, y HR = 1.20; IC 95%: 0.94 a 1.55 en el grupo B;  $p = 0.87$  para la interacción).

Con la finalidad de comprender mejor la influencia del momento de inicio de la terapia con aspirina sobre el riesgo de hemorragia, en un análisis *post hoc* se analizó el riesgo de complicaciones hemorrágicas graves o que comprometieron la vida de los enfermos hasta el día 30, a partir del día de la cirugía y a partir de cada día posterior. El incremento absoluto del riesgo de alcanzar el criterio combinado de valoración (hemorragia mayor y hemorragia grave que pusiera en peligro la vida), asociado con el tratamiento con aspirina, fue del 1.2% desde el día de la cirugía hasta el día 30, y del 0.9% desde el día 4 posterior a la cirugía hasta el día 30. En los enfermos que no presentaron esos eventos hasta el octavo día posterior a la cirugía, el aumento del riesgo desde el día 8 hasta el día 30 fue de 0.3%. En los análisis *post hoc* con ajuste, los eventos hemorrágicos graves y los que comprometieran la vida del enfermo fueron un factor predictivo independiente de IAM (HR = 1.82; IC 95%: 1.40 a 2.36;  $p < 0.001$ ).

## Discusión

En el presente estudio, la utilización periquirúrgica de dosis bajas de aspirina en los enfermos sometidos a CNC no redujo el criterio combinado de valoración, de mortalidad e IAM no fatal; en cambio, se asoció con un incremento importante del riesgo de hemorragia, tanto en los enfermos que utilizaban aspirina antes del estudio, como en los pacientes que sólo recibieron aspirina en el contexto de la cirugía.

En un metanálisis con más de 110 000 pacientes no sometidos a cirugía, el tratamiento con aspirina como prevención primaria o secundaria redujo el riesgo relativo de IAM en 20% y 25%, respectivamente. En cambio, en el *Pulmonary Embolism Prevention* (PEP), realizado con 13 356 enfermos con fractura de cadera que iban a ser operados, el tratamiento con 160 mg de aspirina, desde antes de la intervención y durante 35 días, se asoció con mayor riesgo de IAM (HR = 1.33).

Al igual que en el presente estudio, en el PEP, la terapia con aspirina aumentó considerablemente el riesgo de episodios hemorrágicos que motivaron transfusiones. Sin embargo, en diversos trabajos previos, la aspirina redujo el riesgo de trombosis venosa profunda y de embolismo pulmonar, eventos infrecuentes en el presente estudio.

Los ensayos de observación sugieren que la interrupción del tratamiento con aspirina antes de la cirugía podría incrementar el riesgo de eventos trombóticos, un efecto que tampoco se observó en este estudio.

Los hallazgos del presente ensayo señalan que en los enfermos tratados crónicamente con aspirina, la interrupción del tratamiento tres días o más antes de la cirugía reduciría el riesgo de hemorragia. Sin embargo, no fue posible determinar cuál es el momento óptimo para interrumpir la terapia. Los trabajos demostraron que la hemostasia se normaliza cuando, al menos, el 20% de las plaquetas tiene actividad normal de la ciclooxigenasa-1; el 12% de todas las plaquetas circulantes es reemplazado cada 24 horas, de modo tal que la interrupción del tratamiento 72 horas o



más antes de las cirugías podría ser una estrategia apropiada para reducir el riesgo de hemorragia perquirúrgica. En los pacientes que reciben tratamiento crónico con aspirina, éste podría reiniciarse entre 8 y 10 días después de la cirugía, momento en el cual el riesgo de hemorragia disminuye considerablemente. Los riesgos y beneficios deberán, sin embargo, evaluarse en cada paciente en particular.

En conclusión de los investigadores, la administración de aspirina antes de las cirugías no cardíacas y en el período perioperatorio temprano no modifica el riesgo de mortalidad o de IAM, pero aumenta considerablemente la probabilidad de hemorragia mayor. Los hallazgos fueron similares en los enfermos tratados previamente con aspirina y en los pacientes que no recibían tratamiento crónico con este fármaco.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141817

## 5 - Seguridad del Tratamiento de Corta Duración con Dabigatrán o Rivaroxabán en la Cardioversión de Corriente Directa en Pacientes con Fibrilación Auricular o Aleteo Auricular

Yadlapati A, Groh C, Passman R

Northwestern University, Chicago, EE.UU.

[Safety of Short-Term Use of Dabigatran or Rivaroxaban for Direct-Current Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter]

American Journal of Cardiology 113(8):1362-1363, Abr 2014

*En los pacientes con fibrilación auricular, el tratamiento con dabigatrán o con rivaroxabán entre 21 y 60 días antes de la cardioversión eléctrica es seguro, en términos de la prevención del accidente cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio, el embolismo sistémico y la mortalidad.*

La primera cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular (FA) se realizó hace más de cincuenta años. Desde ese momento, se ha avanzado notablemente en la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos de la FA y el aleteo auricular (AA) y se comprobó la asociación que existe entre estas arritmias y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y otros eventos tromboembólicos. Actualmente, desde tres a cuatro semanas antes y hasta cuatro semanas después de la cardioversión de corriente directa (CVCD) se indica la anticoagulación con warfarina, con el objetivo de reducir el riesgo de tromboembolismo. El riesgo de esos eventos es más alto en los enfermos con una anticoagulación inadecuada (5% a 7%), en comparación con sólo 0.7% a 0.8% en los pacientes correctamente anticoagulados. Décadas después de la introducción de la warfarina se crearon nuevos anticoagulantes orales (NACO), entre ellos el dabigatrán y el rivaroxabán. El objetivo del presente estudio fue determinar la seguridad del tratamiento con estos

agentes durante un breve período, en pacientes con FA o AA, en el contexto de la CVCD.

### Pacientes y métodos

La investigación retrospectiva incluyó todos los enfermos sometidos a CVCD por FA en el *Northwestern Memorial Hospital*, de Chicago, EE.UU., entre junio de 2012 y septiembre de 2013. Todos los pacientes presentaban FA en los electrocardiogramas, realizados el día previo y el mismo día de la CVCD. Se incluyeron los enfermos tratados con dabigatrán o rivaroxabán entre 21 y 60 días antes de la CVCD exitosa. Se excluyeron los enfermos con FA secundaria a enfermedades valvulares y los pacientes que requerían anticoagulación por otros motivos, entre otros criterios de exclusión. Los pacientes fueron controlados durante 60 días como mínimo, luego de la CVCD, para comprobar la aparición de eventos tromboembólicos: ACV, ataque isquémico transitorio (AIT) y defunción. Los 53 pacientes enrolados en el estudio pudieron ser controlados.

El ACV fue el déficit neurológico focal de inicio brusco, compatible con la obstrucción de una arteria cerebral principal, confirmado en los estudios por imágenes. El AIT se estableció en los enfermos con inicio súbito de síntomas o signos neurológicos focales, de menos de 24 horas de duración. Los episodios de hemorragia mayor se definieron en presencia de una reducción de los niveles de la hemoglobina de al menos 20 g/l, en los enfermos que requirieron transfusiones de dos unidades de sangre como mínimo y en los pacientes con sangrado sintomático en un órgano vital. El embolismo sistémico se definió como la obstrucción vascular aguda en una extremidad o un órgano, confirmada en los estudios por imágenes, en la cirugía o en la autopsia.

### Resultados

El estudio se realizó con 53 pacientes tratados con dabigatrán en dosis de 150 mg dos veces por día ( $n = 30$ ) o rivaroxabán, en dosis de 20 mg/día ( $n = 23$ ), durante  $38 \pm 9$  días (21 a 56 días). El 89% de la cohorte fue de sexo masculino; la edad promedio fue de 65 años. El puntaje promedio del CHADS<sub>2</sub> fue de  $1.2 \pm 1.1$  (0 puntos = 26%; 1 punto = 43%; 2 puntos = 17%, y 3 puntos o más = 13%). Once pacientes (21%) fueron sometidos a ecocardiografía transesofágica antes de la CVCD; en todos se comprobó la ausencia de trombos. Los enfermos fueron controlados durante 60 días. No se produjeron episodios de tromboembolismo o hemorragia y ningún paciente falleció.

### Discusión

Los NACO se asocian con algunos beneficios particulares, pero también con ciertas limitaciones, en los pacientes con FA. Por ejemplo, dadas sus características farmacocinéticas, la función renal debe ser especialmente tenida en cuenta antes del tratamiento; el dabigatrán y el rivaroxabán se eliminan en más de 80% y más de 60%, respectivamente, por vía urinaria.

En el *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RELY) y en el *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared*

with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF), los pacientes con depuración de la creatinina por debajo de los 30 ml/min fueron excluidos, ya que estos enfermos tienen mayor riesgo de hemorragia en el contexto del tratamiento con estos agentes. En el presente trabajo, ningún paciente presentó disfunción renal. El costo de los NACO es otro factor para considerar, ya que la terapia con warfarina es sustancialmente más económica. El tratamiento con NACO, sin embargo, podría ser especialmente rentable en ciertos contextos.

El diseño retrospectivo de la investigación y la muestra limitada de enfermos evaluados fueron algunas de las limitaciones del presente estudio. Además, los pacientes tuvieron puntajes CAHDS<sub>2</sub> más bajos respecto de los registrados en los estudios a gran escala con NACO. Incluso así, los resultados obtenidos sugieren que los episodios tromboembólicos y de hemorragia mayor son infrecuentes en los primeros 60 días que siguen a la cardioversión eléctrica de la FA a ritmo sinusal. Los estudios futuros ayudarán a establecer conclusiones acerca de la eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141822](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141822)

## 6 - La Obesidad y la Apnea del Sueño se Asocian Independientemente con el Remodelado Adverso del Ventrículo Izquierdo y con la Evolución Clínica en los Pacientes con Fibrilación Auricular y Fracción de Eyección Preservada

Shah R, Abbasi S, Neilan T y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

[Obesity and Sleep Apnea are Independently Associated with Adverse Left Ventricular Remodeling and Clinical Outcome in Patients with Atrial Fibrillation and Preserved Ventricular Function]

**American Heart Journal** 167(4):620-626, Abr 2014

*La obesidad y la apnea del sueño se asocian en forma independiente con el remodelado adverso del ventrículo izquierdo en los pacientes con fibrilación auricular y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada. Sin embargo, sólo la apnea del sueño influye en la evolución clínica de estos enfermos.*

Se estima que alrededor de la mitad de los enfermos con insuficiencia cardíaca (IC) de reciente diagnóstico tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) preservada (IC-FEP). Las opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes son limitadas.

La obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la fibrilación auricular (FA) son trastornos frecuentes, a menudo interconectados, en los pacientes con IC-FEP. Por ejemplo, la obesidad aumenta el riesgo de FA, en tanto que la obesidad y la FA se asocian, en forma independiente, con la aparición de IC-FEP.

Los estudios en animales mostraron una relación, dependiente de la dosis, entre la obesidad y el

remodelado del miocardio y, por lo tanto, en la etiopatogenia de la IC.

La apnea del sueño es uno de los factores que contribuyen en la aparición de IC-FEP, FA, HTA, rigidez vascular e hipertrofia del VI en los enfermos con obesidad. En diversos trabajos, el tratamiento con presión positiva continua en las vías aéreas (*continuous positive airway pressure* [CPAP]) mejoró la función diastólica y redujo el riesgo de recurrencia de FA en los pacientes con apnea del sueño. Cabe mencionar que la FA y la disfunción diastólica participan en la progresión de la IC.

Con la finalidad de comprender mejor los efectos independientes de la apnea del sueño y la obesidad en la estructura del VI en pacientes con FA, los autores realizaron el presente estudio prospectivo de observación en enfermos que iban a realizar resonancia magnética cardíaca (RMC) antes de la terapia de ablación. Los expertos trabajaron con la hipótesis de que el índice de masa corporal (IMC) y la apnea del sueño se vincularían con la masa del VI y con el remodelado concéntrico del VI (cociente entre la masa y el volumen ventricular). En el estudio también se analizaron los efectos de la obesidad y la apnea del sueño sobre la mortalidad por cualquier causa y la internación por IC.

### Pacientes y métodos

Fueron estudiados 403 pacientes sometidos a RMC, antes del aislamiento de la vena pulmonar, entre 2005 y 2011. Se excluyeron los enfermos con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y, por definición, los pacientes con reducción de la fracción de eyección del VI en la RMC (< 50%). Los enfermos presentaban FA paroxística (con cese espontáneo en el transcurso de los siete días posteriores a su inicio) o FA persistente (más de siete días), con indicación de terapia de ablación. La obesidad se diagnosticó en los enfermos con un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>; los enfermos con síntomas sugestivos de apnea del sueño fueron sometidos a polisomnografía; la apnea del sueño se diagnosticó con los criterios de la *American Academy of Sleep Medicine*. Se tuvo en cuenta la utilización de CPAP (más de cuatro horas en promedio por noche).

Mediante RMC se determinó la masa del VI al final de la diástole, los volúmenes de fin de sístole y de fin de diástole, la fracción de eyección del VI y la anatomía de la vena pulmonar. La masa y el volumen del VI se estimaron según la talla (índice de masa y de volumen del VI).

Luego del procedimiento, los enfermos fueron controlados a intervalos de tres a seis meses; el criterio principal de valoración fue la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la internación por IC.

Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con pruebas de Wilcoxon y de *chi* al cuadrado. Las asociaciones entre el IMC y el remodelado del VI se estimaron con coeficientes de correlación de Spearman; los parámetros estructurales del VI se analizaron en función de la presencia o ausencia de apnea del sueño. En los modelos finales se incluyeron diversas

variables de ajuste, tales como la edad, el sexo, la HTA, la diabetes y los antecedentes de revascularización coronaria. Los análisis se repitieron en el subgrupo de 75 enfermos con apnea del sueño. Las interacciones entre el IMC, la apnea del sueño y el criterio primario de valoración se determinaron con modelos proporcionales de Cox univariados y de variables múltiples. La supervivencia libre de eventos se estimó con curvas de Kaplan-Meier; las comparaciones se realizaron con pruebas de orden logarítmico.

## Resultados

El 72% de los enfermos ( $n = 290$ ) era de sexo masculino; la mediana de edad fue de 57 años. Todos los pacientes tenían antecedentes de FA: 138 sujetos (34%) presentaban FA paroxística y 267 (66%) tenían FA persistente. El 47%, 14% y 19% de los participantes tenían HTA, diabetes y apnea del sueño, respectivamente. Ciento cuarenta y ocho pacientes (37%) tenían obesidad; la mediana del IMC fue de  $33.8 \text{ kg/m}^2$  en los sujetos obesos, en comparación con  $26.5 \text{ kg/m}^2$  en los individuos no obesos ( $p < 0.0001$ ). La presión arterial sistólica fue más alta en los pacientes con obesidad ( $p = 0.008$ ); en ellos, la apnea del sueño fue más común (30% en comparación con 12% en los sujetos no obesos;  $p < 0.0001$ ). El mismo patrón se comprobó para la diabetes (19%, respecto de 12%;  $p = 0.06$ ). Los antecedentes de IC fueron similares en ambos grupos (20% en los sujetos obesos y 14% entre los individuos sin obesidad;  $p = 0.16$ ). El tipo de FA, la clase funcional según la *New York Heart Association* (NYHA) y los antecedentes de revascularización tampoco difirieron entre los grupos.

La mediana de la fracción de eyección del VI fue de 60.4% (rango intercuartiles [RIC] = 56.2% a 64.3%). En los enfermos con obesidad, el índice de volumen de fin de diástole del VI tendió a ser más alto ( $p = 0.05$ ); estos enfermos presentaron mayor masa del VI ( $p < 0.0001$ ) y mayor cociente masa/volumen del VI ( $p < 0.0001$ ). Asimismo, el volumen máximo de la aurícula izquierda fue mayor ( $p = 0.009$ ) y el índice de volumen de fin de diástole del ventrículo derecho tendió a ser más alto ( $p = 0.05$ ). La fracción de eyección del VI y del ventrículo derecho fue similar en los pacientes obesos y los sujetos sin obesidad.

Se comprobaron asociaciones entre el IMC y el índice de masa del VI ( $p = 0.50$ ;  $p < 0.0001$ ) y el cociente masa/volumen del VI ( $p = 0.23$ ;  $p < 0.0001$ ). Los enfermos con apnea del sueño presentaron mayor índice de masa del VI (mediana de  $29.6 \text{ g/m}^{2.7}$  en los sujetos sin apnea del sueño y  $34.3 \text{ kg/m}^{2.7}$  en los enfermos con apnea del sueño;  $p < 0.0001$ ) y mayor cociente masa/volumen del VI (mediana de 0.85 y de 0.96 en el mismo orden;  $p = 0.009$ ). La apnea del sueño y la obesidad se asociaron fuertemente con los trastornos cardiometabólicos involucrados en el remodelado del VI (diabetes e HTA).

En los modelos de regresión de múltiples variables, la edad avanzada ( $p < 0.0001$ ), la presencia de diabetes ( $p = 0.007$ ), el IMC alto ( $p < 0.0001$ ) y la apnea del sueño ( $p = 0.04$ ) se asociaron, en forma independiente, con el índice de masa del VI. En un análisis separado

para el cociente de masa y volumen del VI, la HTA ( $p = 0.02$ ), la diabetes ( $p = 0.02$ ) y el IMC ( $p = 0.01$ ), no así la apnea del sueño, fueron factores asociados en forma independiente con un mayor cociente masa/volumen del VI.

El 50% de los 75 enfermos con apnea del sueño utilizaban CPAP; estos pacientes fueron similares, en términos de la edad, el sexo, el IMC, la presión arterial sistólica y el estado funcional, a los enfermos no tratados con CPAP. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en los antecedentes de IC, diabetes o HTA.

Los pacientes con apnea del sueño tratados con CPAP no presentaron diferencias en los volúmenes o la fracción de eyección del VI o del ventrículo derecho. Aunque el cociente de masa y volumen del VI fue similar en los dos grupos, el índice de masa del VI fue inferior en los enfermos tratados con CPAP, en comparación con los pacientes sin tratamiento ( $37.8 \text{ g/m}^{2.7}$  y  $31.8 \text{ g/m}^{2.7}$ , respectivamente;  $p = 0.002$ ). En los modelos finales, sólo la terapia con CPAP y el IMC permanecieron significativamente asociados (en forma opuesta) con el índice de masa del VI (beta = -0.129;  $p = 0.001$ , y beta por log = 0.373;  $p = 0.0007$ , respectivamente).

La cohorte fue seguida, en promedio, durante 3.3 años. Globalmente, el índice anual de mortalidad por cualquier causa y de internación por IC fue de 3.4% por pacientes/años (46 eventos en 1 344 pacientes/años). Los índices fueron más altos en los pacientes obesos, respecto de los individuos sin obesidad (5.1% y 2.5% por pacientes/años;  $p < 0.0001$ ) y en los pacientes con apnea del sueño, en comparación con los sujetos sin apnea del sueño (7.3% y 2.6% por pacientes/años, respectivamente;  $p < 0.0001$ ).

La apnea del sueño (*hazard ratio* [HR] = 2.94; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.61 a 5.35,  $p = 0.0004$ ) y el IMC (HR por cada  $\text{kg/m}^2 = 1.08$ ; IC 95%: 1.03 a 1.14;  $p = 0.004$ ) se asociaron significativamente con el parámetro combinado de análisis. En los modelos finales con ajuste según la edad, los antecedentes de IC y la presencia de diabetes y de FA, la apnea del sueño (no así el IMC) duplicó el riesgo de alcanzar el criterio combinado de valoración (HR = 2.14; IC 95%: 1.16 a 3.98;  $p = 0.02$ ).

## Discusión

El presente estudio, realizado con personas sin antecedentes de IAM o de disfunción del VI, derivados para la terapia de ablación de la FA, la obesidad se asoció con un riesgo cardiometabólico más alto, mayor prevalencia de apnea del sueño y remodelado adverso más importante del VI. Las asociaciones entre la masa del VI y el IMC y la apnea del sueño fueron independientes de la presencia de diabetes e HTA y de la edad, en tanto que el IMC, pero no la apnea del sueño, se asoció con el remodelado concéntrico del VI.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Los pacientes con apnea del sueño tratada presentaron un menor índice de masa del VI, incluso después de considerar el IMC, la HTA, la diabetes y otros factores clínicos de riesgo. Los trastornos estructurales ventriculares aumentaron los índices de mortalidad y de internación por IC, en los pacientes con apnea del sueño u obesidad. En el transcurso de más de tres años de seguimiento en promedio, la apnea del sueño, aunque no así el IMC, predijo en forma independiente una duplicación del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de internación por IC, después de considerar los antecedentes de IC, la edad y la presencia de diabetes. Los hallazgos en conjunto ponen de manifiesto la importancia de la apnea del sueño, independientemente del IMC, en el remodelado ventricular y la evolución clínica.

Cabe destacar que la apnea del sueño, por lo general, es subdiagnosticada; en consecuencia no se trata correctamente. En un estudio, menos del 5% de los pacientes obesos, diabéticos y con apnea del sueño estaban en tratamiento al año del diagnóstico. Aunque los primeros estudios sugirieron que la obesidad y la reducción del peso se asocian con mejoría de la masa del VI, los trabajos más recientes revelan la importancia de la apnea del sueño, en sí misma, y de la utilidad de la CPAP para revertir los trastornos ventriculares estructurales.

En el presente trabajo transversal, la masa del VI fue mayor en los pacientes con apnea del sueño sin tratamiento con CPAP; además, se observaron efectos independientes y opuestos de la terapia de la apnea del sueño y del IMC sobre la masa del VI. En conjunto, los hallazgos sugieren que la terapia de la apnea del sueño podría revertir el remodelado ventricular, independientemente del IMC. Asimismo, los trastornos asociados con la obesidad (apnea del sueño y diabetes) podrían ser, incluso, más importantes que la obesidad, en términos de la evolución clínica.

Las características de la cohorte evaluada en esta ocasión complican la aplicabilidad de la información a otras poblaciones.

En conclusión de los autores, en los pacientes con FA y fracción de eyección del VI preservada, la obesidad y la apnea del sueño se asocian con los índices de remodelado del VI, independientemente de la presencia de otros factores convencionales, asociados con el remodelado. La hipertrofia del VI fue menor en los enfermos con apnea del sueño tratados con CPAP, incluso después de considerar el IMC. La apnea del sueño predijo fuertemente la mortalidad por cualquier causa y la internación por IC, en los pacientes con FA. Los estudios futuros seguramente ayudarán a comprender mejor las interacciones entre el IMC y la apnea del sueño y los parámetros cardíacos, estructurales y funcionales.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/141824](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/141824)

## 7 - Fibrinólisis en los Pacientes con Embolismo Pulmonar de Riesgo Intermedio

Meyer G, Vicaut E, Konstantinides S y colaboradores

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Coeurin-Celton, París, Francia

[Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism]

**New England Journal of Medicine** 370(15):1402-1411, Abr 2014

*En los pacientes con disfunción aguda del ventrículo derecho y con daño miocárdico, pero sin compromiso hemodinámico franco, la terapia fibrinolítica agregada al tratamiento estándar con heparina evita la descompensación hemodinámica pero aumenta considerablemente el riesgo de accidente cerebrovascular y de complicaciones hemorrágicas.*

El embolismo pulmonar agudo (EPA) es una causa importante de mortalidad e incapacidad. Aunque los índices de mortalidad varían de una serie a otra, en general se estima que el 10% de los enfermos con EPA fallece en el transcurso de los 3 meses posteriores al diagnóstico. La sobrecarga aguda de presión en el ventrículo derecho al momento del diagnóstico es un intenso factor predictivo de la evolución. El EPA de alto riesgo se caracteriza por la inestabilidad hemodinámica y la necesidad de terapia específica inmediata, incluso el uso de agentes fibrinolíticos. En cambio, en los enfermos sin hipotensión sistémica o compromiso hemodinámico, la anticoagulación estándar se considera el abordaje terapéutico de elección.

Según las definiciones mencionadas con anterioridad, los pacientes con disfunción aguda del ventrículo derecho y con daño miocárdico, pero sin compromiso hemodinámico franco, integrarían el grupo de riesgo intermedio (EPA-RI); estos enfermos también podrían beneficiarse con la terapia precoz de reperfusión.

En el transcurso de los últimos 40 años, los estudios al respecto incluyeron menos de 1 000 pacientes en total; en esos trabajos se comparó la eficacia de la terapia fibrinolítica respecto del tratamiento exclusivo con heparina. Sin embargo, las consecuencias del tratamiento fibrinolítico en la evolución de los pacientes con EPA-RI todavía no se han definido. El *Pulmonary Embolism Thrombolysis* (PEITHO) tuvo por finalidad analizar la eficacia clínica y la seguridad de la terapia fibrinolítica con una única dosis de tenecteplasa, en combinación con el tratamiento anticoagulante estándar con heparina, en pacientes normotensos con EPA-RI.

### Pacientes y métodos

La investigación tuvo un diseño muticéntrico, a doble ciego y controlado con placebo. Fueron incorporados al estudio pacientes de 18 años o más, con EPA confirmado objetivamente; los síntomas debían haber comenzado en los 15 días previos o menos, antes del estudio. Los pacientes debían presentar disfunción del ventrículo derecho en la ecocardiografía o en la tomografía computarizada (TC) y daño miocárdico, a juzgar por los niveles de

la troponina I o de la troponina T. Los participantes fueron aleatoriamente asignados al tratamiento fibrinolítico, con una única dosis de tenecteplasa de 30 a 50 mg (según el peso) por vía intravenosa, en infusión de 5 a 10 segundos, o a placebo, en combinación con la terapia con heparina no fraccionada, en bolo intravenoso inmediatamente después de la aleatorización (grupos de heparina más tenecteplasa [H-T] y de heparina más placebo [H-P]).

El índice de infusión de heparina se ajustó de forma tal de mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada de 2 a 2.5 veces por encima del límite superior normal. Hasta 48 horas después de la asignación, no se permitió la utilización de otros agentes anticoagulantes.

Los enfermos fueron controlados durante 30 días; durante el seguimiento se prestó especial atención a los decesos, la descompensación hemodinámica, las complicaciones hemorrágicas, la recurrencia del embolismo pulmonar y los efectos adversos graves.

El criterio principal de valoración estuvo integrado por la combinación de la mortalidad por cualquier causa y la descompensación hemodinámica (o el colapso circulatorio) en el transcurso de los 7 días posteriores a la asignación al tratamiento. Los componentes individuales, la mortalidad a los 30 días y los efectos adversos al mes fueron algunos de los criterios secundarios de valoración. Las variables de seguridad incluyeron el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico en los 7 días posteriores, la hemorragia extracraneal mayor (moderada o grave) en los 7 días y los efectos adversos graves a los 30 días.

Los parámetros principales de eficacia y seguridad se analizaron en la población por intención de tratar, es decir, en todos los enfermos distribuidos aleatoriamente que firmaron el consentimiento informado; el análisis de seguridad se realizó en los pacientes que recibieron el tratamiento. El criterio principal de eficacia se comparó entre los grupos con pruebas de *chi* al cuadrado.

## Resultados

Entre noviembre de 2007 y julio de 2012 fueron reclutados 1 006 enfermos en 76 centros de 13 países; 506 pacientes fueron asignados al tratamiento con H-T y 500 sujetos recibieron H-P. La población por intención de tratar abarcó 1 005 enfermos.

Las características clínicas y demográficas fueron similares en ambos grupos. La mediana de edad fue de 70 años; todos los pacientes estaban normotensos. En la mayoría de los casos, el EPA se confirmó con angiografía por TC; la disfunción del ventrículo derecho se comprobó en la ecocardiografía o en la TC, en todos los enfermos. Con excepción de 9 pacientes, los restantes presentaban niveles altos de troponina I o troponina T. El 30.1% de los enfermos había recibido heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux; el resto fue tratado con heparina no fraccionada antes de la aleatorización o al momento de ésta.

Entre la asignación y el séptimo día, el criterio principal de valoración se produjo en el 2.6% de

los enfermos asignados a H-T y en el 5.6% de los pacientes del grupo H-P (*odds ratio* [OR] = 0.44; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.23 a 0.87;  $p = 0.02$ ). En ese período, 6 y 9 enfermos (1.2% y 1.8%, respectivamente) fallecieron ( $p = 0.42$ ), en tanto que tuvieron una descompensación hemodinámica 8 y 25 pacientes (1.6% y 5%, en el mismo orden;  $p = 0.002$ ). Ocho enfermos asignados a H-T y 18 sujetos tratados con H-P presentaron hipotensión arterial persistente o caída importante de la presión arterial; 3 y 14 sujetos, en ese orden, debieron ser tratados con catecolaminas, mientras que en 1 y 5 sujetos, respectivamente, fue necesario aplicar maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Ocho pacientes del grupo H-T, en comparación con 15 enfermos asignados a H-P, requirieron ventilación mecánica asistida; más pacientes del grupo H-P debieron recibir terapia fibrinolítica de rescate.

Los índices de mortalidad a los 30 días fueron del 2.4% ( $n = 12$ ) en el grupo de H-T y del 3.2% ( $n = 16$ ) en el grupo de H-P ( $p = 0.42$ ).

Se produjeron episodios de hemorragia mayor, definida según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, en 58 enfermos (11.5%) en el grupo H-T y en 12 pacientes (2.4%) del grupo H-P; en el mismo orden, se produjeron hemorragias mayores extracraneales en el 6.3% y 1.2% de los casos ( $p < 0.001$ ). En general, 12 enfermos (2.4%) en el grupo H-T presentaron ACV en los 7 días posteriores a la asignación al tratamiento; en 10 de ellos, el ACV fue hemorrágico. Sólo un enfermo asignado a H-P tuvo ACV hemorrágico ( $p = 0.003$ ). Seis de los diez enfermos del grupo H-T que presentaron ACV hemorrágico permanecían con vida a los 30 días, de modo tal que el índice de mortalidad fue del 40%. La mayoría de los sobrevivientes tuvieron incapacidad leve o moderada.

Los análisis se repitieron en subgrupos específicos de enfermos, según la edad (75 años o menos y más de 75 años), el sexo y el país en el cual se realizó el reclutamiento.

Entre los enfermos de 75 años o menos, los índices del criterio principal de valoración fueron del 1.7% en el grupo de H-T y del 5.1% en el grupo de H-P (OR = 0.33; IC 95%: 0.13 a 0.85) a favor de la terapia fibrinolítica; en cambio, el OR fue de 0.63 (IC 95%: 0.24 a 1.66) en los enfermos de más de 75 años. En los modelos finales, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los enfermos tratados con tenecteplasa de más edad tuvieron índices más altos de hemorragia mayor extracraneal, en comparación con los pacientes más jóvenes ( $p = 0.09$ ). La evolución, en términos de los criterios de eficacia y seguridad, fue similar en hombres y mujeres.

## Discusión

En el estudio PEITHO, los enfermos con EPA-RI fueron tratados con anticoagulación estándar o con ésta más tenecteplasa. Los índices de mortalidad y de descompensación hemodinámica en el transcurso

de los primeros 7 días posteriores al evento fueron del 5.6% y 2.6%, respectivamente. A pesar de estas ventajas, el tratamiento con tenecteplasa se asoció con una incidencia de ACV hemorrágico del 2% y con una frecuencia de hemorragia mayor extracraneal del 6.3%.

Los autores señalan que los enfermos con EPA normotensos que presentan disfunción del ventrículo derecho o lesión del miocardio tienen más riesgo de mortalidad y de tener complicaciones graves, como consecuencia de la sobrecarga aguda de presión. El tratamiento fibrinolítico reduce rápidamente la resistencia y la presión en las arterias pulmonares; de hecho, esta modalidad terapéutica está indicada en los enfermos con EPA masivo o de alto riesgo. Por el contrario, las ventajas de esta terapia en los pacientes con EPA de riesgo intermedio siguen siendo tema de controversia.

Los hallazgos del presente trabajo indican que esta modalidad de tratamiento reduce el riesgo de compromiso hemodinámico y de mortalidad, en los enfermos con disfunción del ventrículo derecho en la ecocardiografía o en la TC, y con daño miocárdico, a juzgar por los valores de las troponinas cardíacas. En este ensayo, las ventajas de la terapia fibrinolítica fueron esencialmente atribuibles a la disminución del riesgo de colapso circulatorio.

El tratamiento fibrinolítico se asocia con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluso de hemorragia intracraneal; en dos trabajos previos, los índices de hemorragia intracraneal fueron del 1.8% y 2.2%, respectivamente, similares al registrado en la presente ocasión, del 2%.

En los trabajos anteriores, la edad avanzada y las enfermedades subyacentes fueron factores de riesgo de hemorragia, en el contexto de la terapia fibrinolítica. En este estudio, el riesgo de sangrado también fue más bajo en los enfermos más jóvenes, respecto de los individuos de más de 75 años (la diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa). En un ensayo previo en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la disminución de la dosis de tenecteplasa en un 50% en los enfermos de 75 años o más no se asoció con hemorragia intracraneal. Esta misma estrategia podría ser eficaz y segura en los enfermos con características similares a las de los pacientes evaluados en la presente investigación.

## Conclusión

En los enfermos normotensos con EPA-RI, la terapia fibrinolítica reduce el riesgo de mortalidad y de compromiso hemodinámico; sin embargo, la administración de una única dosis de tenecteplasa también aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluso de hemorragia intracraneal. Por lo tanto, los autores concluyen que la

terapia fibrinolítica en los pacientes con EPA-RI debe indicarse con mucha precaución.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/141813](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/141813)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
 otros autores, especialidades en que se clasifican,  
 conflictos de interés, etc.

## 8 - Fármacos Cardiovasculares Relacionados con un Mayor Riesgo de Diabetes de Inicio Reciente

Leung Ong K, Barter P, Waters D

**American Heart Journal** 167(4):421-428, Abr 2014

La prevalencia de la diabetes tipo 2 está en aumento y esta enfermedad se relaciona con un mal pronóstico cardiovascular. Algunos fármacos indicados en la terapia de la enfermedad cardiovascular han sido vinculados con mayor incidencia de diabetes y de alteraciones del control metabólico en individuos con diabetes establecida.

En un metanálisis de los datos de 13 estudios controlados y aleatorizados de terapia con estatinas (n = 91 140), estos fármacos se asociaron con un incremento del 9% en el riesgo de diabetes de inicio reciente (DIR), equivalente a un nuevo diagnóstico de la enfermedad por cada 225 individuos tratados durante 4 años. En ese metanálisis no se incluyeron los datos del estudio *Stroke Reduction by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), según el cual la terapia con atorvastatina incrementaba la probabilidad de DIR. La incorporación de esos datos al metanálisis previo identificó un aumento del riesgo de DIR de 1.09 a 1.12 veces en los individuos tratados con estatinas. Sin embargo, esta terapia se relaciona con una reducción del riesgo de eventos vasculares. Asimismo, ciertos factores clínicos se relacionan de forma independiente con una mayor probabilidad de DIR en los enfermos que reciben estatinas, como los valores de glucemia en ayunas > 100 mg/dl y de trigliceridemia > 150 mg/dl, el antecedente de hipertensión y la presencia de obesidad. Estas variables predicen la aparición de diabetes aun si no se administran estatinas.

En estudios como *Coronary Drug Project y Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH), se señaló una asociación entre el uso de niacina y el aumento de los casos de DIR. Este fármaco se relaciona con un aumento de la resistencia a la insulina en el contexto de ausencia de beneficios sobre el riesgo de eventos cardiovasculares, y de altas tasas de intolerancia y efectos adversos.

Además, las tiazidas se asocian con un deterioro del control de la diabetes y un incremento de la incidencia de DIR. Esta relación fue reconocida en ensayos como *Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT). Sin embargo, en ese ensayo no se observaron diferencias entre los antihipertensivos empleados en relación con la incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que los investigadores concluyeron que la diabetes asociada con las tiazidas se relacionaría con un riesgo bajo de que se produzcan estos eventos. Según el estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), los beneficios de las tiazidas en la hipertensión superarían

a los riesgos asociados con la aparición de DIR durante el tratamiento. No obstante, en estudios a largo plazo se hallaron consecuencias negativas de la DIR en pacientes hipertensos, con mayor riesgo de infarto de miocardio. La mayor probabilidad de DIR en estos casos parece relacionarse con la hipopotasemia inducida por los diuréticos y su acción sobre la secreción de insulina. En las personas diabéticas, se propone el uso de dosis bajas de tiazidas para evitar cambios en los niveles séricos de potasio y glucosa.

De acuerdo con los datos disponibles, los betabloqueantes (BB) se asocian con mayor incidencia de DIR, en especial con el uso de atenolol y en pacientes de edad avanzada. Los mecanismos involucrados incluyen la inhibición de la secreción de insulina y la resistencia a su acción, mediada por los receptores beta-2 pancreáticos. En cambio, los BB selectivos beta-1, como el nebivolol, no provocan hiperglucemia.

El riesgo de DIR puede estimarse mediante factores clínicos (glucemia en ayunas, entre otros) antes de comenzar el tratamiento con los fármacos mencionados. En presencia de alto riesgo, se propone el asesoramiento para estimular la dieta, el ejercicio físico y el descenso de peso con el fin de disminuir la probabilidad de DIR. Se sugiere evitar la niacina y, si es necesario un BB, optar por fármacos con acción vasodilatadora, como el carvedilol o el nebivolol. Las tiazidas parecen asociarse con mayor probabilidad de DIR, pero no se vinculan a un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo. Se destaca que la administración de estatinas se relaciona con beneficios acentuados sobre el riesgo cardiovascular que superan el riesgo de DIR.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/insiic.php/141823](http://www.sicsalud.com/dato/insiic.php/141823)

## 9 - Factores Convencionales y no Convencionales de Riesgo en Pacientes Jóvenes con Síndrome Coronario Agudo

Choi J, Daskalopoulou S, Pilote L y colaboradores

**Canadian Journal of Cardiology** 30(1):109-117, 2014

La mayor prevalencia de factores de riesgo en adultos jóvenes se ha asociado con el incremento de la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV). Se estima que cerca de la cuarta parte de los episodios de síndrome coronario agudo (SCA) se describe en individuos de hasta 55 años. En este subgrupo de enfermos se reconoce mayor prevalencia de tabaquismo, obesidad y antecedentes familiares de enfermedad coronaria. Sin embargo, el perfil de factores de riesgo en los pacientes jóvenes no ha sido descrito por completo y en pocos estudios se han

evaluado las diferencias en estos patrones de riesgo en función del sexo.

En este estudio se presenta una comparación de la prevalencia de los factores convencionales y no convencionales de riesgo en pacientes con SCA o en la población general, así como en hombres y mujeres con SCA de aparición temprana. En el mismo contexto se calculó el riesgo de ECV a largo plazo en estos enfermos.

Se obtuvieron datos del estudio *GENdEr and Sex determinantS of Cardiovascular Disease: From Bench to beyond PRemature Acute coronary SYndrome* (GENESIS-PRAXY), un protocolo multicéntrico y prospectivo en curso, con participación de sujetos jóvenes hospitalizados con SCA. En este análisis se consideró la información de los pacientes de entre 18 y 55 años, internados con sospecha de SCA. Se pesquisararon antecedentes de diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y obesidad, así como el uso previo de medicación para estas afecciones. Se definió como antecedente familiar positivo la detección de al menos un familiar directo con SCA antes de los 45 años en los hombres o de los 55 años en las mujeres.

Además, se evaluaron los factores de riesgo no convencionales, sobre la base del interrogatorio y el contenido de las historias clínicas. Estas variables incluyeron el grupo étnico (definido por el paciente), el estado civil, el nivel educativo, el ingreso económico familiar anual, la presencia y la adaptación al estrés, la actividad física (estimada por medio de la escala *Godin Leisure-Time Exercise*), el consumo excesivo de alcohol, la utilización de drogas con fines recreativos, la ansiedad y la depresión (evaluadas por medio de la *Hospital Anxiety and Depression Scale*), la convivencia con niños y el apoyo social reducido.

Con el fin de comparar los datos con la información correspondiente a la población general del mismo grupo etario se obtuvo información de la *Canadian Community Health Survey* para el mismo período.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con cálculo agregado del riesgo de ECV a largo plazo (10 y 30 años) por medio de los algoritmos predictivos del *Framingham Heart Study*.

El grupo de estudio incluyó 710 hombres y 305 mujeres (70% y 30%, en orden respectivo), con una mediana general de edad de 49 años. La proporción de casos de menor ingreso económico en el hogar y de menor nivel de educación formal fue más elevada entre las mujeres, en comparación con los varones.

Los investigadores advirtieron una elevada prevalencia de factores convencionales de riesgo en los individuos con SCA temprano, entre los que se encuentran la dislipidemia (55%), la hipertensión arterial (48%), el tabaquismo (41%), la obesidad (40%), el antecedente familiar de enfermedad

coronaria (22%) y la diabetes (17%). En un 9% de los pacientes no se reconocieron factores convencionales de riesgo. Mientras que el tabaquismo fue el factor de riesgo más frecuente en los pacientes con una única variable asociada con ECV, la dislipidemia y la hipertensión arterial fueron más prevalentes en los individuos con varios factores asociados de riesgo.

Asimismo, en relación con los factores no convencionales, el 55% de los participantes admitió estrés laboral, con incapacidad para el enfoque del estrés en el 48% de los casos. Los autores agregan que el consumo excesivo de alcohol y el uso de drogas con fines recreativos se correlacionaron con una prevalencia del 35% y 40%. El 42% de los sujetos manifestó ansiedad, en tanto que la prevalencia de depresión fue del 23%.

De acuerdo con los investigadores, la proporción de factores de riesgo en los pacientes con SCA temprano fue superior a la descrita en la población general, con una prevalencia varias veces mayor de diabetes, hipertensión arterial y obesidad, por un lado, y una diferencia relativamente menor en el tabaquismo, por el otro. Las mayores discrepancias entre los individuos con SCA y la población general se advirtieron en las mujeres de entre 40 y 49 años. Asimismo, la hipertensión arterial, la diabetes y el antecedente familiar de enfermedad coronaria fueron más prevalentes en las mujeres, en comparación con los hombres. Los expertos acotan que la prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión arterial fue superior en las mujeres con antecedentes familiares de enfermedad coronaria; además, estas pacientes se caracterizaron por mayor prevalencia de todos los factores convencionales de riesgo, con la excepción del hábito de fumar.

En este sentido, al evaluar las diferencias relacionadas con los factores no convencionales de riesgo, se comprobó una mayor proporción de casos en las mujeres, con diferencias acentuadas en la prevalencia de menor nivel educativo formal, ingreso económico, desempleo, estrés en el hogar, ansiedad, incapacidad para el enfoque del estrés y depresión.

Además, la mediana del riesgo estimado de ECV mediante el *Framingham Risk Score* para un período de 10 o 30 años se estimó en 11.1% y 41.6%, en ese orden. La mediana del riesgo de ECV para los primeros 10 años se calculó en 6.7% en las mujeres y 12.8% en los hombres; estos porcentajes alcanzaron el 36.4% y 43.5%, respectivamente, para un período de 30 años, en forma independiente del antecedente familiar de enfermedad coronaria.

Se verificó una elevada prevalencia de factores convencionales y no convencionales de riesgo en los pacientes con SCA temprano. La proporción de estos factores fue superior a la descrita en la población general, con una diferencia acentuada en el perfil de distribución de estos factores en función del sexo. Se destacó tanto una mayor repercusión de los factores no convencionales en las mujeres jóvenes como una elevada prevalencia de los factores convencionales de riesgo entre las pacientes jóvenes con antecedentes



familiares de enfermedad coronaria. Los expertos reconocieron, además, una inadecuada estimación del riesgo cardiovascular del *Framingham Risk Score* para un período de 10 años.

En el presente análisis, los individuos con SCA temprano se caracterizaron por mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo cuando se los comparó con la población general de Canadá. El aumento de la proporción de casos de obesidad, hipertensión arterial y diabetes se define como un motivo de preocupación; también, aunque la prevalencia de tabaquismo en sujetos jóvenes se ha reducido en las últimas décadas, se comprobó que este factor de riesgo fue el más frecuente entre las personas sin otras variables de riesgo asociadas con la ECV. Por consiguiente, los autores enfatizan en la importancia del mantenimiento de las medidas de salud pública para reducir la prevalencia de tabaquismo y disminuir la tasa de SCA temprano. De todos modos, admiten que la mayor parte de los pacientes presentaba múltiples factores de riesgo, que interactúan de modo sinérgico. Asimismo, se identificaron repercusiones de los factores no tradicionales de riesgo en los sujetos con SCA temprano, con mayor prevalencia de variables como el bajo nivel socioeconómico, el estrés laboral, la depresión y el enfoque inadecuado del estrés.

En otro orden, los expertos advirtieron una destacada diferencia en el impacto de los factores convencionales y no convencionales de riesgo en los pacientes con SCA temprano en función del sexo. Pese a la reconocida diferencia en la incidencia, el pronóstico y la presentación del SCA entre hombres y mujeres, aún no se ha definido el papel del sexo como variable modificadora del riesgo de SCA temprano. En la cohorte descrita en el presente análisis, las mujeres mostraron mayor prevalencia de diabetes, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, bajo nivel socioeconómico y variables psicológicas. De todos modos, estos resultados no se correlacionaron con el riesgo de ECV estimado a 10 años por el *Framingham Risk Score*. Los investigadores postulan que el sexo femenino se asocia con menor riesgo de ECV hasta la menopausia o la aparición de diabetes o infarto de miocardio. No obstante, admiten que la gran prevalencia de factores no convencionales de riesgo y la repercusión de los antecedentes familiares de enfermedad coronaria en las mujeres permitirían explicar la patogenia del SCA temprano en estas pacientes. De todos modos, el riesgo estimado de ECV para períodos de 10 o 30 años no mostró diferencias en función de los antecedentes familiares, por lo que los investigadores proponen nuevos estudios para definir si el riesgo asociado con estos antecedentes se encuentra mediado en forma completa o parcial por los efectos de los factores de riesgo en individuos jóvenes.

La elevada prevalencia de factores convencionales y no convencionales de riesgo en los pacientes con SCA temprano demostró, en opinión de los autores, la importante necesidad de estimular los cambios en el estilo de vida y el reconocimiento de estas variables de

riesgo cardiovascular en pacientes jóvenes. La inclusión de los factores no convencionales y el cálculo del riesgo estimado a 30 años resultarán herramientas útiles para mejorar la prevención del SCA temprano en estos individuos.



+ Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/140411](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/140411)

## 10 - Papel de los MicroARN en el Diagnóstico y el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

*Oliveira-Carvalho V, Carvalho V, Bocchi E y colaboradores*

*Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 98(4):362-370, 2012

La insuficiencia cardíaca (IC), la evolución final de todas las cardiopatías, se asocia con índices altos de mortalidad, cercanos al 50% a los 5 años. En Brasil, señalan los autores, la IC es la principal causa de internación por enfermedad cardiovascular y explica el 6.3% de las defunciones.

Los microARN son pequeños ARN que no codifican proteínas, pero ejercen funciones importantes en la modulación de la expresión de diversos genes. En los últimos años se ha prestado especial atención a los microARN en el sistema cardiovascular de los mamíferos.

Los microARN se sintetizan habitualmente a partir de genes específicos o de determinadas regiones del genoma, no vinculadas con la síntesis de proteínas (intrones). Los microARN se originan en el núcleo, pero la compleja vía metabólica se completa en el citoplasma de las células. Los microARN ligan sus nucleótidos a los del ARN mensajero (ARNm); de esta forma, se suprime la traducción de la información genética del ARNm, sin que se modifiquen los niveles de éste. Cabe destacar, sin embargo, que la interacción entre el microARN y el ARNm no es perfecta.

Diversos estudios demostraron que ciertos microARN sólo se expresan en órganos determinados, por ejemplo, en el corazón. Asimismo, los microARN de los fibroblastos, las células endoteliales y las células de músculo liso también parecen tener una función decisiva en la función del sistema cardiovascular. Hasta la fecha del presente estudio (abril de 2012) se habían identificado entre 150 y 200 microARN en este sistema; la regulación de muchos de ellos se asocia con el estrés cardíaco, agudo o crónico; de esta forma, la expresión de los microARN parece importante tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Por el momento, sólo el microARN-208 se considera específico del corazón. Al menos 2 estudios sugirieron la importancia de su detección en sangre, en distintas situaciones; por lo tanto, tendría importancia diagnóstica y pronóstica.

La hipertrofia cardíaca se caracteriza por la expresión de genes que normalmente se expresan sólo en el corazón fetal. En un estudio de 2007 se refirió la

semejanza notable entre el patrón de expresión de microARN en los corazones de los sujetos adultos con IC y los corazones de fetos con 12 a 14 semanas de gestación; específicamente, se comprobó una mayor expresión de los microARN-21, 29b, 129 y 210, entre otros.

En un modelo murino de IC, una de las principales modificaciones en respuesta a la sobrecarga de presión fue la reducción del microARN-1, seguida por el aumento de la masa cardíaca y la disfunción contráctil. Los resultados sugirieron, entonces, que la menor expresión de microARN-1 podría ser la causa, y no la consecuencia, de la IC.

En la hipertrofia cardíaca también se comprueba menor expresión del microARN-133, específico del músculo. Los ratones con menor expresión de este microARN presentaron miocardiopatía, IC y proliferación alterada de las células cardíacas. En cambio, la expresión del microARN-21 aumenta en la IC; sin embargo, su papel preciso en esta enfermedad todavía no se definió. Un estudio reciente demostró patrones específicos de expresión de los microARN en la miocardiopatía isquémica, en la miocardiopatía idiopática, en la estenosis aórtica y en la hipertrofia cardíaca. La expresión de los microARN puede estar influenciada, también, por los fármacos utilizados por los pacientes.

Los mecanismos que intervienen en la liberación de los microARN a la sangre no se conocen con precisión; sin embargo, sea cual fuere el origen, los microARN circulantes podrían utilizarse con fines diagnósticos.

En un primer estudio con ratones, los niveles plasmáticos del microARN-208 (cardioespecífico) se relacionaron con la lesión del miocardio; de hecho, el microARN aparece en la circulación luego de ésta. En los seres humanos, los microARN-133, 208a y 499 serían buenos marcadores del infarto agudo de miocardio.

Según ha informado un grupo, el perfil de expresión cardíaca de los microARN difiere según la etiología del proceso; sin embargo, por ser un procedimiento invasivo, la obtención de muestras de miocardio no es una estrategia útil en la práctica diaria.

En un estudio reciente, el 71.4% de los microARN con expresión distintiva en la IC se normalizó en respuesta al tratamiento con dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Por lo tanto, estos marcadores podrían ser de utilidad para conocer la recuperación del miocardio, en respuesta al tratamiento, en los pacientes con IC avanzada.

Los antagonistas (*antagomirs*) y los mimetizadores de microARN fueron estudiados con la finalidad de normalizar la expresión tisular de microARN específicos mediante la supresión de aquellos cuya expresión está exagerada y la activación de los que están anormalmente bajos en distintos procesos patológicos.

Los *antagomirs* son secuencias pequeñas de nucleótidos, con efectos antagónicos sobre ciertos microARN; administrados localmente o por vía sistémica, los *antagomirs* interactúan con los microARN en el citoplasma y bloquean su unión al ARNm correspondiente. De esta forma, inhiben en forma

competitiva el efecto de los microARN cuya expresión está exagerada.

En el primer estudio con ratones, la administración del *antagomir* específico contra el microARN-21 (con expresión excesiva en los fibroblastos cardíacos en la hipertrofia cardíaca) se asoció con regresión importante de la hipertrofia del miocardio y de la fibrosis y con mejoría de la función cardíaca. Asimismo, el *antagomir* contra el microARN-208a fue eficaz para revertir el remodelado cardíaco en la IC. Los hallazgos en conjunto sugieren que los *antagomirs* podrían ser de ayuda para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca. Aunque la mayoría de los trabajos tuvieron por finalidad silenciar ciertos microARN, seguramente en la práctica será necesaria la supresión del efecto de varios microARN específicos en cada situación patológica.

Asimismo, la menor expresión de ciertos microARN ha sido involucrada en algunos procesos patológicos. En este caso, la estrategia terapéutica consiste en administrar moléculas que mimetizan los microARN naturales. Estos mimetizadores (*mirmimics*) son secuencias de nucleótidos, similares a las de los precursores de los microARN (pre-microARN); por ende, su administración permitiría reponer los microARN cuya expresión está anormalmente baja. La especificidad es el obstáculo principal asociado con esta estrategia, ya que, luego de la administración sistémica, los mimetizadores sólo deben actuar en el tejido blanco. La regulación errónea podría asociarse con efectos adversos de importancia.

Con la finalidad de mejorar el sistema de administración se evaluaron distintos vectores virales de la familia Parvoviridae, altamente específicos para el miocardio, con resultados alentadores en un estudio. Estos mimetizadores fueron utilizados con eficacia en un modelo de hipertrofia cardíaca en animales.

La mejor comprensión del papel de los microARN en distintos procesos normales y patológicos ayudará, sin duda, a crear nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con distintas enfermedades cardíacas, especialmente la hipertrofia y la IC, concluyen los autores. Los microARN también podrían ser de utilidad diagnóstica.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/140415](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/140415)



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 19 (2014) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles de los siguientes son efectos de la angioplastia con <i>stent</i> en los enfermos con estenosis aterosclerótica de la arteria renal?	A) El procedimiento reduce la necesidad de diálisis. B) La intervención se asocia con índices más bajos de eventos cardiovasculares. C) Ambos beneficios. D) Ningún beneficio.
2	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para la desnervación de las arterias renales?	A) El procedimiento es eficaz para disminuir la presión arterial sistólica. B) El procedimiento es eficaz para disminuir la presión arterial diastólica. C) El procedimiento es eficaz para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica. D) El procedimiento no es eficaz para disminuir la presión arterial.
3	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para los parámetros del ventrículo derecho, en la ecocardiografía de urgencia, en pacientes con diagnóstico presuntivo de embolismo pulmonar?	A) La dilatación del ventrículo derecho se asocia con elevada especificidad. B) La disfunción del ventrículo derecho se asocia con elevada especificidad. C) Ambos parámetros se asocian con poca sensibilidad. D) Todos los enunciados son correctos.
4	¿Cuáles son los efectos del tratamiento perquirúrgico con aspirina en los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca?	A) Reduce considerablemente el riesgo de mortalidad. B) Reduce considerablemente el riesgo de infarto agudo de miocardio. C) Aumenta considerablemente el riesgo de hemorragia. D) Todos ellos.
5	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la anticoagulación con dabigatrán o con rivaroxabán, en el contexto de la cardioversión eléctrica en los pacientes con fibrilación auricular?	A) El tratamiento por un breve período antes de la cardioversión eléctrica es seguro. B) El tratamiento por un breve período antes de la cardioversión eléctrica aumenta el riesgo de hemorragia. C) El tratamiento por un breve período antes de la cardioversión eléctrica no evita los eventos tromboembólicos. D) Los efectos del tratamiento dependen fuertemente de la edad de los pacientes.
6	¿Cuáles son los factores asociados independientemente con el remodelado ventricular adverso en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada?	A) La obesidad. B) La apnea del sueño. C) Ambos. D) Ninguno de ellos.
7	¿Cuáles son los efectos del agregado de tenecteplasa a la anticoagulación con heparina, en los enfermos con embolismo pulmonar agudo de riesgo intermedio?	A) La terapia combinada evita la descompensación hemodinámica. B) La terapia combinada se asocia con un mayor riesgo de hemorragia. C) La terapia combinada se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. D) Todos estos efectos.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ningún beneficio.	En los enfermos con estenosis aterosclerótica de la arteria renal, la angioplastia con <i>stent</i> no se asocia con beneficios adicionales en comparación con el tratamiento clínico óptimo.	D
2	El procedimiento no es eficaz para disminuir la presión arterial.	En un estudio controlado reciente en más de 500 pacientes, el procedimiento no se asoció con reducciones significativas de la presión arterial.	D
3	Todos los enunciados son correctos.	La dilatación y la disfunción del ventrículo derecho, identificadas en la ecocardiografía de urgencia, son hallazgos muy específicos de embolismo pulmonar. Sin embargo, ambos se asocian con una baja sensibilidad.	D
4	Aumenta considerablemente el riesgo de hemorragia.	La terapia con aspirina en el contexto de las cirugía no cardíaca no modifica el riesgo de mortalidad o de infarto agudo de miocardio, pero aumenta considerablemente la probabilidad de hemorragia mayor.	C
5	El tratamiento por un breve período antes de la cardioversión eléctrica es seguro.	El tratamiento con dabigatrán o rivaroxabán entre 21 y 60 días antes de la cardioversión eléctrica es seguro, en términos de la prevención del accidente cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio, el embolismo sistémico y la mortalidad. La terapia no aumenta el riesgo de hemorragia.	A
6	Ambos.	La obesidad y la apnea del sueño influyen, en forma independiente, en el índice de masa del ventrículo izquierdo; la terapia con presión positiva continua de las vías aéreas se asocia con efectos favorables sobre el remodelado ventricular.	C
7	Todos estos efectos.	En los pacientes con estas características, la terapia fibrinolítica, agregada al tratamiento estándar con heparina, evita la descompensación hemodinámica, pero aumenta considerablemente el riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluso de accidente cerebrovascular hemorrágico.	D