

Trabajos Distinguidos

Cardiología

Serie

Vol. 18, Nº 4, marzo 2011

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

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

Artículos distinguidos

- A - Analizan la Utilidad del Electrocardiograma Intravascular
Mariano Benzádon, SIIC 2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Consecuencias Cardiovasculares de la Infección no Tratada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Baker J, Lundgren J
European Heart Journal 32(8):945-951, Abr 2011 6
- 2 - Los Efectos del Tratamiento sobre la Tolerancia al Ejercicio, la Función Cardíaca y la Mortalidad en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Conservada
Holland D, Kumbhani D, Ahmed S, Marwick T
Journal of the American College of Cardiology 57(16):1676-1686, Abr 2011 8
- 3 - Angioplastia Coronaria Temprana de Rutina en Comparación con Angioplastia por Isquemia luego del Tratamiento Trombolítico en Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST: Metanálisis
D'Souza S, Mamas M, Fraser D, Fath-Ordoubadi F
European Heart Journal 32(8):972-982, Abr 2011 10
- 4 - La Glucosilación de las LDL por el Metilgluoxal Aumenta la Aterogénesis Arterial. Un Posible Factor que Contribuye al Incremento del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en la Diabetes
Rabbani N, Godfrey L, Thornalley P y col.
Diabetes 60(7):1973-1980, Jul 2011 11
- 5 - La Perspectiva Ecocardiográfica del Síndrome de Marfan
Yu C, Su Y, Lin J, Lai L
Journal of Medical Ultrasound 19(1):1-6, 2011 13
- 6 - Antagonismo de los Receptores para los Mineralocorticoides: Posible Aplicación Terapéutica en los Síndromes Agudos de Insuficiencia Cardíaca
Albaghdadi M, Gheorghide M, Pitt B
European Heart Journal 32(21):2626-2633, Nov 2011 14
- 7 - Técnicas de Imagen Tridimensional en el Tratamiento de Resincronización Cardíaca
Auger D, Schalij M, Bax J, Delgado V
Revista Española de Cardiología 64(11):1035-1044, Nov 2011 16

Novedades seleccionadas

- 8 - Comparan la Revascularización Temprana y Tardía en Pacientes Coronarios Diabéticos
Dagenais G, Lu J, Frye R y col.
Circulation 123(14):1492-1500, Abr 2011 18
- 9 - Evalúan la Cirugía de Revascularización Miocárdica en los Pacientes con Insuficiencia Ventricular Izquierda
Velázquez E, Lee K, Rouleau J y col.
New England Journal of Medicine 364(17):1607-1616, Abr 2011 20
- 10 - La Combinación de Clopidogrel e Inhibidores de la Bomba de Protones no Afectaría la Capacidad Antiagregante del Clopidogrel
Tabassone S, Steg P, Danchin N
Circulation 123(5):474-482, Feb 2011 20
- 11 - El Sexo Femenino no Constituye un Factor Predictivo Independiente de Mortalidad luego de una Intervención Coronaria Percutánea
Kovacic J, Mehran R, Kini A y col.
Catheterization and Cardiovascular Interventions, Nov 2011 22

Más Novedades seleccionadas.....23-24
Contacto Directo.....27
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria 1
Bioquímica 1, 4, 6, 13
Cirugía 3, 5, 9, 11, 12
Cuidados Intensivos A, 3, 6, 9-13
Diabetología 4, 8
Diagnóstico por Imágenes 1, 7, 13
Diagnóstico por Laboratorio 1, 4, 6
Endocrinología y Metabolismo 1, 4, 6, 8
Epidemiología 1, 2, 6, 10, 11
Farmacología 1, 6, 10, 13
Genética Humana 6
Geriatría A, 6, 12, 13
Hematología 1
Infectología 1
Inmunología 1
Medicina Familiar 2
Medicina Farmacéutica 1, 6, 13
Medicina Interna A, 1, 2, 6, 7, 9-13
Nefrología y Medio Interno 6, 13
Pediatría 5
Salud Pública 1



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)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, 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. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure*, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón 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 Valentinuazzi, 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 (750-0026)

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 Vntró
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° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. 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

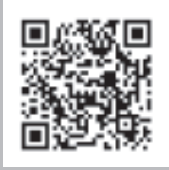
Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



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, Siguemitzo 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 Cosin 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 Garófalo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jdraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neirotti, 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, Kety 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 Valentinuazzi, 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 Cardiology 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 Vascular 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 (JRSM)
Lipids
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
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 Cardiología
Revista Chilena de Cardiología
Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Revista Española de Cardiología
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

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

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- Analizan la Utilidad del Electrocardiograma Intravascular



Mariano Benzadón

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico, Jefe de Recuperación Cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code. QR)

+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Sometimes when the P wave is hard to identify in the surface electrocardiogram either the esophageal electrocardiogram (EECG) registry or the intracardiac registry via a central venous catheter (IC-ECG) may be used. In contrast with the EECG, the recording made by the IC-ECG is simple, comfortable and does not require patient cooperation nor the use of special equipment. Besides these advantages the IC-ECG is poorly known and is underused in the intensive care setting. In this article, the author provides a description of the different existing electrocardiographic methods available to magnify the atrial electrical activity with special focus on the IC-ECG.

Resumen

Cuando la onda P es difícil de identificar en el electrocardiograma de superficie, puede recurrirse al registro intraesofágico o al registro intravascular obtenido a través de una vía venosa central llena con solución salina denominado electrocardiograma intravascular. El registro a través de una vía central llena de solución salina es simple, cómodo y no requiere de la colaboración del paciente ni de equipos especiales para su realización. A pesar de las ventajas antes mencionadas, en la actualidad la mayoría de los médicos intensivistas o cardiólogos desconoce la existencia de este recurso diagnóstico. En este trabajo se realiza una revisión de los distintos métodos electrocardiográficos disponibles para magnificar la actividad auricular, con especial atención en el electrocardiograma intravascular.

Introducción

La identificación de la onda P es sumamente útil para diferenciar taquicardias sinusales de otros tipos de taquicardia como las auriculares, los ritmos de la unión o los aleteos con ondas F de bajo voltaje. También es de utilidad para poder distinguir las taquiarritmias supraventriculares de las ventriculares con aberrancia.¹ Hay casos en los cuales no es posible determinar el ritmo de base del paciente mediante el electrocardiograma de superficie (ECGS) por la dificultad en identificar las ondas P.² En estas situaciones, para amplificar la actividad eléctrica auricular se pueden emplear diferentes métodos como el ECG intraesofágico (IE), el registro por medio de cables de marcapasos epicárdicos o las derivaciones de Lewis.³⁻⁶ Además, cuando el paciente tiene colocado un catéter venoso central se puede obtener un electrocardiograma intravascular (ECG IV) aprovechando que las propiedades conductoras de la electricidad de la solución salina permiten amplificar la onda P. La factibilidad de este método ha sido demostrada previamente.⁷⁻⁹ Una manera simple de llevarlo a cabo es conectar con un cable una aguja estéril en contacto con la solución infundida a través de una

vía central con una de las derivaciones precordiales monopares. Para evitar que la presencia de burbujas o coágulos de sangre interfieran con la conducción eléctrica es conveniente aspirar hasta observar el ascenso de sangre por el catéter y, posteriormente, infundir solución salina de cloruro de sodio al 9%. Cuando el catéter venoso central tiene más de un lumen se debe emplear el más distal, ya que con éste se logran registros más amplios en el trazado.¹⁰ En los textos de origen anglosajón, el electrocardiograma tomado a través de una vía central suele ser denominado como intracardiaco (*intracardiac electrocardiogram*); sin embargo, en nuestro centro preferimos el término intravascular ya que la punta de los catéteres venosos actuales generalmente queda por encima de la aurícula derecha a nivel de la vena cava inferior.¹¹

En las unidades de cuidados críticos habitualmente se emplea el ECG IE a pesar de que tiene las desventajas de ser incómodo para el paciente y requerir su cooperación. Además, para su realización se debe emplear un catéter especialmente destinado para este fin.³ En cambio, el registro a través de una vía central llena de solución salina es



Figura 1: Trazados electrocardiográficos del mismo paciente con el electrocardiograma de superficie (a), el intravascular (b) y el intraesofágico (c).

Tomado de: Benzádon MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. *Am J Cardiol* 98(7):978-81, 2006; *con autorización.*

simple, confortable y no requiere la colaboración del paciente ni equipos especiales para su realización.¹⁰ Tanto el ECG IE como el ECG IV han sido desarrollados previamente.^{3,6} Sin embargo, hasta hace poco tiempo no existían en la bibliografía internacional trabajos que los compare directamente. Sobre esta base, recientemente realizamos un estudio en el cual se comparó la capacidad de amplificar la actividad eléctrica auricular del ECG IV con la del ECG de superficie y con el ECG IE.¹²

Incluimos 25 pacientes consecutivos posoperatorios de cirugía cardíaca en ritmo sinusal, con una vía central y una sonda nasogástrica en plan de ser retirada. Se registró en cada paciente un ECG de superficie, uno IE y uno salino el mismo día. En dos de los pacientes no se logró obtener un trazado adecuado con el ECG IV, probablemente porque la vía central estaba acodada. La vía de acceso utilizada fue la anterior en 11 pacientes, con una onda P promedio de 7.13 ± 4.42 , y la posterior en otros 12, con una onda P promedio de 4.83 ± 2.19 ($p = 0.1748$). El catéter fue de 1 lumen en 18 pacientes y de 2 lúmenes en cinco. El voltaje máximo promedio de la onda P con el ECGS fue de 1.1 ± 0.47 mm; con el ECG IV fue de 5.93 ± 3.56 mm, y de 4.67 ± 2.16 con el ECG IE. Tanto el ECG IV como el ECG IE permitieron obtener ondas P mayores que las registradas con el ECG de superficie ($p < 0.00001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las ondas P del ECG IV y las del IE ($p = 0.1953$) (Figura 1). El ECG IV y el ECG IE presentaron una concordancia adecuada según el método gráfico de Bland y Altman, ya que la diferencia con respecto a la media quedó en más del 90% de los casos por dentro de las dos desviaciones estándar de la media (Figura 2). El ECG IV parece haber sido un método seguro ya que ninguna de las vías centrales utilizadas debió ser retirada por presentar alguna complicación asociada.

Sobre la base de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, se puede afirmar que el ECG IV es igual de eficaz que el ECG IE para amplificar la onda P. De hecho, el voltaje promedio de la onda P obtenido con el ECG IV fue mayor que el del ECG IE, aunque no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.¹²

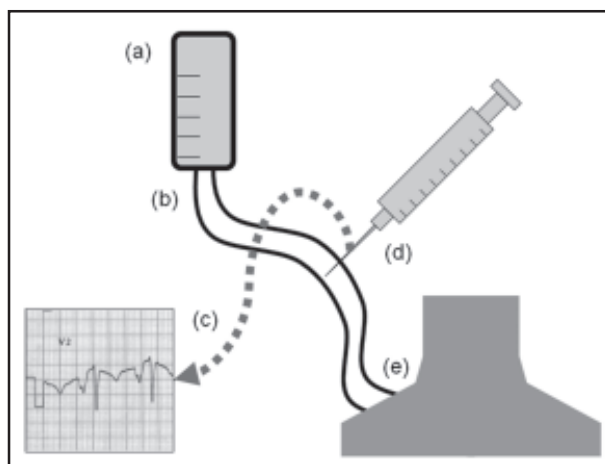


Figura 2: Electrocardiograma intravascular obtenido a través de una vía central. (a) Solución salina, (b) guía de suero, (c) conexión eléctrica con una derivación precordial unipolar, (d) aguja estéril en contacto con la solución salina, (e) vía central.

Tomado de: Benzádon MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. *Am J Cardiol* 98(7):978-81, 2006; *con autorización.*

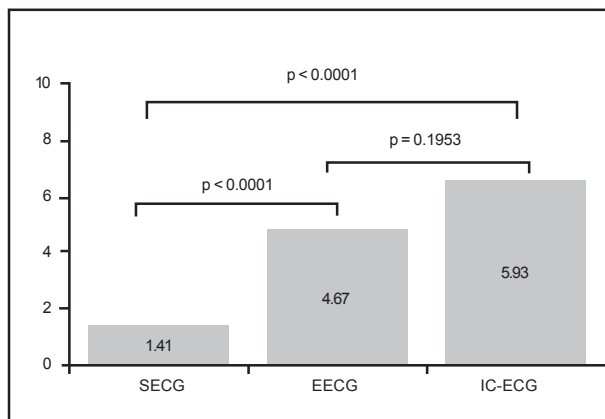


Figura 3: Promedio de las ondas P más altas obtenidas con el electrocardiograma de superficie (SECG), el electrocardiograma intraesofágico (EECG) y el intracardiaco obtenido a través de una vía central (IC-ECG).

Tomado de: Benzádon MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. *Am J Cardiol* 98(7):978-81, 2006; *con autorización.*

Dado que la colocación de una vía central es un procedimiento invasivo que conlleva cierto riesgo de complicaciones graves, y que existen métodos alternativos al ECG IV para amplificar la onda P, su empleo debería estar limitado a aquellos individuos que ya tuviesen colocada una vía central.¹³

Al buscar publicaciones en las cuales se hubiera comparado el ECG IV con otro método para evaluar la onda P, sólo encontramos el trabajo de John Medias, quien lo hizo con el ECG de superficie estándar y con las derivaciones de Lewis.⁶ En este estudio, el ECG IV fue más eficaz que los otros procedimientos para amplificar la onda P. Este mismo autor demostró cómo mediante el ECG IV se pueden detectar las

ondas P en pacientes con anasarca, en los cuales la actividad eléctrica auricular se halla tan atenuada que con el ECG de superficie no se podía identificar el ritmo de base.⁹

La superioridad del ECG IV y del IE para registrar la onda P en comparación con el ECG de superficie puede explicarse por el principio de proximidad de Wilson, que establece que cuanto más cerca esté la punta de un electrodo al área en la cual se genera la excitación miocárdica, mayor será el voltaje registrado en el ECG.¹⁴ Este efecto también podría explicar

por qué los pacientes con un acceso venoso yugular anterior parecen tener mayores voltajes que los que presentan uno por vía yugular posterior.

En conclusión, se puede afirmar que tanto el ECG IV como el ECG IE amplifican de manera eficaz la actividad eléctrica auricular. El ECG IV es un método más simple, que puede ser especialmente útil en el ámbito de las unidades de cuidados críticos, donde generalmente los pacientes tienen colocada una vía central.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012

www.siicsalud.com

Bibliografía

- Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 332:162-173, 1995.
- Edhouse J, Morris F. ABC of clinical electrocardiography: Broad complex tachycardia-Part II. *BMJ* 324:776-779, 2002.
- Brown WH. A study of esophageal lead in clinical electrocardiography. Part II. An Electrocardiographic study of auricular disorders in the human subset by means of the esophageal lead. *Am Heart J* 12:307, 1936.
- Sulzbach LM. The use of temporary atrial wire electrodes to record atrial electrograms in patients who had cardiac surgery. *Heart Lung* 14(6):540-8, 1985.
- Waldo AL, MacLean WA, Cooper TB, Kouchoukos NT, Karp RB. Use of temporarily placed epicardial atrial wire electrodes for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76(4):500-5, 1978.
- Madias JE. Comparison of P-waves recorded on the standard electrocardiogram, the "Lewis lead", and "saline-filled central venous catheter"-based intracardiac electrocardiogram. *Am J Cardiol* 94:474-478, 2004.
- Kisch B, Schwartz BM, King FJH, y col. A method of obtaining intracardiac electrocardiograms during cardiac catheterization. *J Mount Sinai Hospital* 15:257, 1948.
- Donovan KD, Power BM, Hockinngs BE, y col. Usefulness of atrial electrocardiograms recorded via central venous catheters in the diagnosis of complex cardiac arrhythmias. *Crit Care Med* 21:532, 1993.
- Madias JE, Bazaz R, Agarwal H, y col. Anasarca mediated attenuation of the amplitude of ECG complexes: A description of a heretofore unrecognized phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 38:756, 2001.
- Madias JE. Intracardiac electrocardiographic lead: A historical perspective. *J of Electrocardiology* 37:83-88, 2004.
- McGee WT, Ackerman BL, Rouben LR, Prasad VM, Bandi V, Mallory DL. Accurate placement of central venous catheters: a prospective, randomized, multicenter trial. *Care Med* 21(8):1118-23, 1993.
- Benzadón MN, Ortega DF, Thierer JM y col. Comparison of the amplitude of the P-wave from intracardiac electrocardiogram obtained by means of a central venous catheter filled with saline solution to that obtained via esophageal electrocardiogram. *Am J Cardiol* 98(7):978-81, 2006.
- Sznajder JJ, Zveibil FR, Bitterman H, Weiner P, Bursztein S. Central vein catheterization: failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 146:259-261, 1986.
- Wilson FN, Johnston FD, Rosenbaum F, y col. The precordial electrogram. *Am Heart J* 27:19-85, 1944.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Cardiología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Informes seleccionados

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.

Reseñas seleccionadas

1 - Consecuencias Cardiovasculares de la Infección no Tratada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Baker J, Lundgren J

University of Minnesota, Mineápolis, EE.UU.; University of Copenhagen, Copenhague, Dinamarca

[Cardiovascular Implications from Untreated Human Immunodeficiency Virus Infection]

European Heart Journal 32(8):945-951, Abr 2011

La aterosclerosis representa, en la actualidad, una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La infección per se, la mayor frecuencia de los factores tradicionales de riesgo y algunos antirretrovirales son responsables de este fenómeno.

En las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben terapia antirretroviral (TAR), la enfermedad cardiovascular prematura representa en la actualidad la principal causa de morbilidad y mortalidad. Diversos factores específicos del virus y algunos agentes antirretrovirales son responsables en parte de este fenómeno.

El *Strategic Management of Antiretroviral Therapy* (SMART) ha aportado información muy útil en este sentido. En el trabajo, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares fue 60% mayor en los pacientes tratados esporádicamente con TAR en comparación con los enfermos que recibieron tratamiento continuo; otros estudios confirmaron que la infección por VIH acentúa los factores de riesgo proaterogénicos.

En la presente revisión, los autores analizan los posibles mecanismos involucrados en el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH, independientemente de la TAR, con la finalidad de establecer posibles estrategias preventivas.

Activación inmunológica e inflamación

La infección por VIH no tratada se caracteriza por disfunción inmunitaria, activación de los linfocitos e inflamación. La proteína C-reactiva (PCR), un reactante de fase aguda, y la interleuquina 6 (IL-6), una citoquina liberada por los linfocitos y monocitos que estimula la producción hepática de la PCR, son marcadores predictivos independientes de eventos cardiovasculares. Los pacientes VIH+ tienen niveles más altos de ambas proteínas; dichos marcadores predicen un mayor riesgo de mortalidad cardíaca y de mortalidad por cualquier causa. En el SMART, la concentración basal de la PCR y de la IL-6 se asoció con el exceso de riesgo cardiovascular. El incremento de la IL-6 al mes de interrumpida la TAR se relacionó fuertemente con el aumento del ARN viral. Los

mecanismos involucrados en la asociación sin duda son complejos, pero la replicación viral, la activación linfocitaria y el daño del sistema linfático del sistema gastrointestinal contribuirían al incremento del riesgo.

En el contexto de la infección por VIH y a pesar de la TAR, la activación inmunológica crónica persiste, tal como lo confirmaron los hallazgos del SMART y de otras investigaciones, entre ellas el *Women's Interagency HIV Study*. En este último, la mayor activación de las células T (CD8+ o CD4+) se asoció con enfermedad arterial subclínica sobre la base de los hallazgos carotídeos en el ultrasonido (lesiones o trastornos de la distensibilidad vascular). Otras infecciones asociadas con el VIH también contribuyen a la enfermedad aterosclerótica prematura. En un trabajo, las respuestas T específicas para el citomegalovirus se asociaron en forma independiente con el espesor de la capa íntima-media de la carótida (EIMC). La información en conjunto sugiere que la TAR no es suficiente para eliminar el estado de activación inmunológica sostenida y que los tratamientos antiinflamatorios podrían ser de gran utilidad para evitar la aparición prematura de enfermedad cardiovascular.

Anormalidades en los lípidos y en las lipoproteínas

El VIH ejerce cambios significativos en el metabolismo de los lípidos, por ejemplo, aumento de los niveles de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y pequeñas. Este último efecto, sin embargo, estaría determinado esencialmente por la TAR.

El cambio fundamental en el perfil de lípidos, en asociación con la infección por VIH no tratada, es el descenso de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). En el *Men AIDS Cohort Study* (MACS), los niveles del HDLc disminuyeron luego de la seroconversión; la TAR se acompañó de un aumento de los valores de HDLc pero la concentración se mantuvo alrededor de 10 mg/dl por debajo de los valores previos a la infección; el colesterol total superó los niveles registrados antes de la infección. En el SMART, la interrupción de la TAR se asoció con un descenso de los niveles de colesterol total, de colesterol asociado con LDL (LDLc) y sobre todo de HDLc, de manera tal que el cociente entre el colesterol total y el HDLc (uno de los mejores índices predictivos de eventos cardiovasculares) aumentó. Por lo tanto, la infección por VIH, tratada o sin tratar, induce cambios adversos en el perfil de lípidos. Otros estados de inflamación crónica (por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico) también se asocian con una disminución de los valores de HDLc.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ejercen efectos cardioprotectores mediante el transporte inverso del colesterol y por mecanismos antioxidantes y antitrombóticos. En la respuesta de fase aguda se producen cambios en la estructura y en la función de las HDL: descenso de los niveles de HDLc y de las apolipoproteínas asociadas con las HDL (A1). Los trastornos en el flujo de colesterol desde los macrófagos y la menor capacidad para inhibir la oxidación de las LDL son otros cambios importantes. La proteína viral *nef* suprime el transporte del colesterol mediado por la proteína A1 de unión al ATP; el resultado final es la acumulación de los lípidos en los



Información adicional en www.siicslud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

macrófagos. En las etapas avanzadas de la infección se facilita la liberación de ésteres de colesterol del HDLc a las lipoproteínas aterogénicas. La inflamación crónica y la infección *per se* inducen cambios proaterogénicos importantes, en relación con modificaciones en la estructura y en la función de las HDL.

La espectroscopia por resonancia magnética es una técnica de mucha utilidad para conocer la estructura de las HDL; aporta información adicional a la que se obtiene mediante la simple determinación de las fracciones de lípidos. En el SMART, el número de partículas HDL al inicio y la concentración de las HDL grandes y pequeñas se asociaron inversamente con el riesgo de eventos cardiovasculares. Asimismo, la disminución de las partículas HDL después de interrumpida la TAR se asoció en forma inversa con el aumento de los niveles del ARN viral. La asociación se mantuvo aun después de considerar la PCR y la IL-6. Los hallazgos en conjunto indican que los niveles bajos de las HDL en los sujetos infectados son responsables, al menos en parte, del aumento del riesgo cardiovascular.

Coagulación

La infección por VIH induce un estado procoagulante con consecuencias muy desfavorables en el corazón y en otros sistemas. Los niveles del dímero-D, del fibrinógeno, del factor VIII y del factor de Von Willebrand, entre otros, predicen la aparición de eventos cardiovasculares. Por lo general se han comparado los resultados de los enfermos con infección por VIH estudiados en el SMART y de la población general, a partir de los hallazgos del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA). En ambos estudios, señalan los autores, se aplicaron las mismas mediciones para el dímero-D. En el SMART, el 90% de los fallecimientos no se relacionaron con el sida; el 28% fueron atribuibles a enfermedad cardiovascular. En el SMART, no así en el MESA, los niveles elevados del dímero-D se asociaron en forma independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares; más aún, la asociación que se constató en el SMART fue todavía más fuerte luego del ajuste según los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

Los niveles altos del dímero-D se relacionaron más fuertemente con el riesgo de mortalidad global que con el riesgo de mortalidad cardiovascular; las asociaciones fueron más notorias aún en los sujetos infectados del SMART respecto de los individuos sin infección del MESA. El dímero-D también se relacionó con la evolución no cardiovascular en la población general. Por ejemplo, en el MESA, los niveles del dímero-D predijeron la mortalidad por cáncer. Los resultados del SMART coinciden con los de otros trabajos y sugieren que la activación de las vías de la coagulación, en relación con la infección por VIH, tiene importantes consecuencias multisistémicas y no sólo en términos cardiovasculares.

En el *Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection* (FRAM), los niveles basales más altos del fibrinógeno se asociaron con una mayor mortalidad, independientemente de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, de la PCR y del recuento de los linfocitos CD4+.

La información epidemiológica en general sugiere que el estado procoagulante asociado con la infección por VIH aumenta el riesgo cardiovascular a corto y largo plazo y que el riesgo persiste elevado a pesar de la TAR. De hecho, en el SMART, los niveles basales del dímero-D predijeron la mortalidad a corto plazo (menos de 2 años) y a largo plazo (más de 2 años), inclusive después de considerar la carga viral, el recuento de los linfocitos CD4+ y los factores convencionales de riesgo cardiovascular. En otra investigación, la concentración del dímero-D (no así la de la PCR) predijo la aparición de eventos cardiovasculares a los 4 meses y a los 2 años. Finalmente, si bien los cambios en los niveles del dímero-D se correlacionan con las modificaciones en la carga viral

después de comenzada o de interrumpida la TAR, el dímero-D se mantuvo alto en el 49% de los enfermos del SMART que tuvieron una carga viral indetectable. Los datos en conjunto indican que en el futuro la terapia antitrombótica también deberá considerarse en el abordaje de estos pacientes.

Los estudios más recientes sugieren que el VIH modula la coagulación mediante el factor tisular (FT) y las plaquetas. En un estudio retrospectivo, los pacientes infectados que presentaron un evento cardiovascular tuvieron niveles del FT soluble, antes del episodio, más altos que los enfermos infectados que no sufrieron dichos eventos. En otra investigación, la expresión del FT en los monocitos se correlacionó en forma directa con los niveles de ARN viral; además, se asoció con los niveles del dímero-D y del CD14 soluble, un marcador de la reactividad de los monocitos a los lipopolisacáridos (LPS).

Los LPS, recuerdan los autores, son componentes bacterianos; los primeros estudios en pacientes con infección por VIH sugirieron una mayor translocación bacteriana por la mucosa intestinal, tal vez como consecuencia del daño permanente de la mucosa gastrointestinal. En los sujetos con infección por VIH, la activación crónica del sistema inmunitario de las mucosas contribuiría con el estado de inflamación. La información en conjunto sugiere que la replicación viral y la activación inmunológica crónica participan también en el estado procoagulante y en la fibrinólisis, en parte como consecuencia de la estimulación de las vías dependientes del FT.

Las plaquetas se activan en los sitios de infección o daño e interactúan con los monocitos, linfocitos y células endoteliales. La trombocitopenia es un trastorno frecuente en los pacientes VIH+ no tratados. Además de su participación en los eventos trombóticos agudos, la activación plaquetaria crónica podría inducir aterogénesis mediante la interacción con las células endoteliales. Los estudios *ex vivo* revelaron una mayor activación plaquetaria, mayor liberación de quimioquinas y un aumento de la reactividad de las plaquetas en respuesta a la epinefrina en los sujetos con infección por VIH. Aunque la exposición al abacavir parecería aumentar la reactividad plaquetaria se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes en este sentido.

Daño vascular y progresión de la aterosclerosis

La replicación viral puede activar la superficie de las células endoteliales en forma directa o mediante la estimulación de las citoquinas proinflamatorias. Los biomarcadores de activación endotelial están aumentados en los pacientes con infección por VIH y al menos dos trabajos revelaron un incremento de los niveles de la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) luego de interrumpida la TAR; el aumento se correlacionó con la replicación del virus. Otras dos investigaciones mostraron un descenso de la concentración de la VCAM-1 y del factor de Von Willebrand luego de comenzada la TAR, un fenómeno que sugiere un descenso de la activación endotelial.

En una investigación con 82 pacientes, la disfunción endotelial (valorada mediante la dilatación mediada por flujo) mejoró a los 6 meses del inicio de la TAR en asociación con una disminución de los niveles de ARN viral. No obstante, entre los individuos tratados durante más de 5 años en promedio, la disfunción endotelial se asoció con la exposición a los inhibidores de la proteasa (IP) y con anomalías en las lipoproteínas y en la glucosa; la complejidad de dichas interacciones quedó confirmada en otra investigación, pero todavía las conclusiones al respecto no son definitivas.

El EIMC se ha asociado con la inflamación vascular y con la duración de la TAR. En el FRAM, la mayor comparación realizada hasta la fecha entre individuos VIH+ y VIH-, la infección se asoció en forma independiente con un mayor

EIMC, tal como ocurre en los pacientes diabéticos o fumadores. En el FRAM, la duración del tratamiento con tenofovir se asoció con un menor EIMC. A pesar de ello, inclusive en los enfermos con una carga viral indetectable, el EIMC es mayor en comparación con los sujetos no infectados. Las observaciones de los estudios longitudinales son coincidentes. En el *Study to Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy* (SUN), la supresión viral sostenida se asoció en forma independiente con una menor progresión del EIMC al cabo de 2 años de seguimiento. En otro estudio, la progresión del daño vascular también se asoció con los niveles de la PCR y fue independiente del tratamiento con TAR. Por el momento, sin embargo, es difícil determinar cuáles son los cambios atribuibles a la infección *per se* y cuáles obedecen al tratamiento. Aun así, existen indicios de que incluso los enfermos con una supresión absoluta de la replicación viral presentan aterosclerosis acelerada; la progresión del daño vascular, sin embargo, podría diferir en relación con los fármacos que componen la TAR. De hecho, en el estudio SUN, la evolución de las lesiones de la carótida fue menor en los enfermos tratados con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) respecto de los pacientes que recibieron esquemas a base de IP, independientemente de la supresión viral lograda.

TAR para reducir los eventos cardiovasculares en los sujetos con infección por VIH

Diversos estudios epidemiológicos revelaron un mayor riesgo de infarto de miocardio y de otros eventos cardiovasculares entre los pacientes VIH+. El SMART fue el primer estudio que demostró que la infección no tratada aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares; sin embargo, el riesgo estuvo considerablemente influido por la interrupción de la TAR. De hecho, cuando todos los participantes comenzaron el tratamiento, el riesgo cardiovascular se redujo. Los datos en conjunto motivaron la recomendación de que la infección debe ser tratada tempranamente (inclusive en presencia de recuentos elevados de linfocitos T CD4+) con la finalidad de disminuir el riesgo cardiovascular.

El efecto proaterogénico de las drogas antirretrovirales y de los IP en particular se asoció con la lipodistrofia y con los trastornos metabólicos: dislipidemia y resistencia a la insulina. Los IP también influirían en la inflamación, en la activación inmunológica, en el estrés oxidativo, en el daño vascular, en la adhesión de los monocitos y en la hiperhomocisteinemia; los diferentes IP se asocian con riesgos distintos en este sentido. En el estudio *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (D:A:D), el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) asociado con la TAR se correlacionó con la exposición a los IP pero no a los INNTI; parte del riesgo es atribuible a las modificaciones en los lípidos, inducidas por los IP. En dicho estudio, después de un seguimiento promedio de 178 000 persona-años, la exposición acumulada al abacavir y a los IP indinavir y lopinavir-ritonavir se asoció con un mayor riesgo de IAM. Por ende, la toxicidad cardiovascular de los antirretrovirales se ha convertido en un nuevo problema a considerar en los pacientes con infección por VIH.

Conclusiones

La infección por el VIH no tratada se asocia con un estado proaterogénico y con progresión acelerada de las lesiones ateroscleróticas. La interrupción de la TAR se acompaña de

inflamación (incremento de los niveles de la IL-6), cambios procoagulantes y disminución de las HDL. No obstante, el tratamiento con la TAR no corrige por completo dichas anomalías. Más aún, la exposición a ciertos fármacos antirretrovirales incrementa la toxicidad cardiovascular. El estudio actualmente en marcha, *Strategic Timing of AntiRetroviral Therapy* (START), compara el tratamiento temprano y tardío y sin duda aportará información de mucha utilidad.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina, las estatinas y la aspirina podrían ser especialmente útiles en los enfermos con infección por VIH, tratados con TAR pero con inflamación crónica. Diversos estudios realizados en la población general confirmaron la utilidad de las estatinas en la prevención cardiovascular en las personas con niveles altos de la PCR y con concentración normal del LDLc; la aspirina sería particularmente útil en quienes tienen elevados valores de PCR. La modificación de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular debe considerarse en forma especial en los enfermos con infección por el VIH, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/122764

2 - Los Efectos del Tratamiento sobre la Tolerancia al Ejercicio, la Función Cardíaca y la Mortalidad en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Conservada

Holland D, Kumbhani D, Ahmed S, Marwick T

University of Queensland, Brisbane, Australia; Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU.


[Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis]

Journal of the American College of Cardiology
57(16):1676-1686, Abr 2011

Los estudios referidos al tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica ventricular izquierda conservada no demostraron beneficios en términos de supervivencia, pero sí a nivel sintomático, hecho no menor en una población añosa.

La insuficiencia cardíaca (IC) conlleva costos importantes para el sistema de salud, y las internaciones por esta causa se han triplicado en las últimas tres décadas, en parte debido al envejecimiento de la población y a los avances en los tratamientos de otras comorbilidades. Hasta la mitad de los casos de IC presentan una función sistólica ventricular izquierda (FSVI) normal, por lo que son catalogados como IC con fracción de eyección (FE) conservada (ICFEC). En comparación con los pacientes con IC sistólica (ICS), los afectados suelen ser de mayor edad, con mayor proporción de mujeres, mayor prevalencia de hipertensión (HTA), hipertrofia del VI, diabetes y fibrilación auricular (FA). Sin embargo, su riesgo de eventos adversos (EA) es similar. Pese a los avances terapéuticos farmacológicos que mejoran la evolución de la ICS, el pronóstico de la ICFEC no se ha modificado.

Si bien no se han demostrado beneficios en términos de mortalidad con los tratamientos existentes, hay diversos estudios que demuestran beneficios secundarios o sintomáticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

En el metanálisis de estudios farmacológicos aquí presentado, los autores plantearon la hipótesis de que, aunque el análisis individual de los agentes ha resultado en general neutro, en términos de sus efectos sobre la mortalidad, el análisis combinado podría diferir, tanto en relación con la mortalidad como con la tolerancia al ejercicio y la función diastólica. La detección de un beneficio más allá de lo informado en cada trabajo por separado podría modificar el tratamiento cotidiano y los próximos estudios.

Métodos

Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed, *Cochrane Controlled Trials Registry* y las bases de datos de *U.S. Clinical Trials*. Los términos de búsqueda fueron: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Se seleccionaron los estudios que analizaran los efectos de diversas intervenciones sobre la ICFC, incluso los observacionales; se revisaron las listas de referencias, y en algunos casos se hicieron subanálisis de casos de ICFC dentro de estudios referidos a la ICS. Los trabajos seleccionados debían incluir la descripción del método de diagnóstico de la IC, la FE, definir claramente los grupos de intervención y los de control, y aportar información acerca de los criterios principales de valoración como mortalidad, internaciones u otros como capacidad de ejercicio, función diastólica y calidad de vida.

Se extrajeron los datos clínicos, ecográficos y los resultados; la información incluyó cantidad de participantes, grupos, criterios de valoración principal y secundarios, método de diagnóstico de la ICFC, su etiología, FE, características clínicas, edad, sexo, y tiempo de seguimiento.

Los datos acerca de los resultados se obtuvieron de los estudios individuales que contenían información pronóstica. El criterio principal de valoración fue la mortalidad por todas las causas en los análisis individuales de los estudios aleatorizados y controlados (EAC) y en los observacionales, mediante los *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Los criterios secundarios comprendieron la evaluación de la función diastólica determinada por la relación entre el flujo transmitral diastólico temprano a tardío (relación E/A) y la gravedad de los síntomas de acuerdo con la tolerancia al ejercicio (determinada por la prueba de esfuerzo en cinta). Se extrajeron otros resultados, pero las incongruencias impidieron los análisis combinados. Sólo se incluyeron los estudios con al menos uno de estos criterios informados.

Para los resultados primarios (dicotómicos) se incluyeron los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% en modelos de efectos aleatorios. Las diferencias promedio ponderadas y sus correspondientes intervalos de confianza se incluyeron en modelos de efectos aleatorios para las variables continuas. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q de Cochran y la determinación de la inconsistencia de los efectos del tratamiento, y se investigó la posibilidad de sesgos de publicación. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 30 estudios referidos a opciones terapéuticas con 53 878 pacientes con ICFC. De estos, 11 253 participaron de 18 EAC, con una media de seguimiento de 18.6 meses (intervalo 6 semanas a 59.5 meses). Otros 42 625 pacientes participaron en 12 estudios observacionales. Al desglosar los estudios en ramas individuales de tratamiento, se obtuvo un total de 45 grupos de tratamiento (22 de EAC y 23 de estudios observacionales) frente a controles (placebo o terapia tradicional). No se identificaron sesgos de publicación.

El tratamiento combinado de las 14 opciones disponibles en los EAC no mejoró los resultados (RR: 0.99; intervalo de confianza [IC] 95%, 0.92-1.06; $p = 0.7$), ni siquiera al considerar la FE inicial con metarregresión ($p = 0.72$). Al analizar cada clase farmacológica no se vieron mejoras con los tratamientos activos respecto del placebo.

Los estudios observacionales informaron HR ajustados y sin ajustar. En las 12 ramas de tratamiento con análisis sin ajustar, el tratamiento combinado mejoró la mortalidad (RR: 0.80; IC 95%, 0.66-0.97; $p = 0.027$). En los análisis individuales, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) como los betabloqueantes (BB) mejoraron los resultados con los datos sin ajustar. Luego de realizar ajustes por características demográficas clínicas, el tratamiento combinado en 23 estudios no demostró un beneficio significativo sobre la mortalidad (RR: 0.93; IC 95%, 0.84-1.02; $p = 0.103$). Los tratamientos individuales (IECA/ARA II o BB) tampoco mejoraron la mortalidad luego de los ajustes.

En total, la capacidad de ejercicio, informada en 183 pacientes de seis EAC, mejoró significativamente con el tratamiento combinado (diferencias promedio ponderadas, 51.5; IC 95%, 27.3-75.7; $p < 0.001$). Al analizar por clase farmacológica, tanto los agentes vasodilatadores como los cronotrópicos mejoraron la capacidad de ejercicio. No se vieron diferencias entre el tiempo de ejercicio previo a la intervención entre las terapias individuales o combinadas ($p > 0.2$).

La relación entre el flujo transmitral diastólico temprano y el tardío (E/A) fue la variable de función diastólica más común; fue informada en 472 pacientes de nueve EAC. No se detectaron diferencias entre la relación E/A inicial previa a la intervención ($p > 0.1$), y en general, el tratamiento no afectó dicha relación (diferencia media ponderada, -0.01; IC 95%, -0.003 a 0.02; $p = 0.54$). Tampoco hubo diferencias con los análisis por clase farmacológica.

Discusión

A diferencia de lo que sucede con la ICS, no hay tratamientos basados en la evidencia para la ICFC. Actualmente se recomienda tratar las causas subyacentes, aunque los beneficios de las terapias sobre los criterios de valoración firmes no están demostrados. Este trabajo constituye el primer análisis combinado de estudios amplios y pone luz sobre temas importantes. El hallazgo principal fue la mejora en la capacidad de ejercicio sin beneficios demostrados sobre la función diastólica o sobre la mortalidad. Dado que los pacientes con ICFC suelen ser más añosos, la mejora sintomática más que la de la mortalidad, representa un aspecto importante en el tratamiento de esta población. El efecto sobre la capacidad de ejercicio se puso de manifiesto sólo en seis estudios (183 pacientes), por lo que se requieren más trabajos en este sentido.

Uno de los aspectos que destaca este análisis se relaciona con la selección de los pacientes y la caracterización de la ICFC. Una limitación hallada por los autores fue la disparidad en los criterios de selección de los participantes en los estudios; muchos de ellos se hicieron antes de que se elaborasen criterios objetivos. Históricamente se consideró la ICFC como un diagnóstico de exclusión, sin embargo las recomendaciones recientes contemplan criterios clínicos e imagenológicos. En el análisis aquí presentado menos del 40% de los estudios incluyeron como criterio de inclusión una FE $> 50\%$, y sólo 7 de los 21 más amplios requerían una demostración de la disfunción diastólica. Muchos de los estudios de intervención implicaban una FE $> 35\%$ (valor umbral que no se considera necesariamente como una FE conservada). Estos hallazgos destacan la importancia de criterios diagnósticos estrictos para evitar la inclusión de pacientes con ICFC no confirmada.

Por otro lado, varios de los estudios observacionales analizados contemplaron la IC FEC como un subgrupo dentro de la ICS.

Las recomendaciones actuales para la IC FEC comprenden el tratamiento de entidades subyacentes como HTA, congestión pulmonar, edema periférico, y el control de la frecuencia cardíaca en la FA. También se contemplan la identificación y tratamiento de la enfermedad coronaria y la conversión a ritmo sinusal en la FA.

Aún no hay terapias farmacológicas específicas, y la identificación de grupos homogéneos de pacientes sería útil para probar mejores intervenciones terapéuticas. Los pacientes con IC FEC se caracterizan por presentar diversas comorbilidades; el desacople ventricular-vascular, la fibrosis miocárdica y la HTA no controlada surgen como temas de importancia en los estudios *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist* (TOPCAT) y *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure* (ALDO-DHF), referidos al efecto de la espironolactona sobre la IC FEC. También hay estudios pequeños en marcha que demuestran posibles beneficios de agentes que degradan los productos de glucosilación avanzada.

En la ICS, los criterios de valoración relacionados con la mortalidad no siempre correlacionan con los cambios en la tolerancia al ejercicio o la calidad de vida. Los resultados hallados sugieren también una disociación similar en los casos de IC FEC, donde los cambios en la capacidad de ejercicio y en la función diastólica no necesariamente son paralelos. Dada la edad más avanzada de estos pacientes y las comorbilidades más frecuentes, criterios de valoración relacionados con la calidad de vida y la capacidad funcional podrían ser más importantes clínicamente.

Como limitaciones, los autores señalan la incongruencia en el registro de los datos y las discrepancias en los criterios diagnósticos de IC FEC entre los distintos trabajos, especialmente en cuanto a la determinación de la función diastólica. Los criterios de valoración principales y secundarios también fueron muy diversos. En comparación con los criterios relacionados con la mortalidad, los trabajos referidos a la capacidad de ejercicio serían más vulnerables a sesgos de publicación. Por último, mencionan las diferencias demográficas entre los participantes de EAC y observacionales (en estos últimos, de mayor edad, con más proporción de mujeres y mayor cantidad de comorbilidades).

Conclusiones

El metanálisis de estudios sobre terapias farmacológicas en la IC FEC indica que logran alivio sintomático, reflejado en la capacidad de ejercicio, sin mejorar la supervivencia o la función diastólica. Dada la mayor edad de los pacientes con IC FEC, el alivio sintomático sería un resultado clínicamente más significativo que la reducción de la mortalidad. Se requieren criterios diagnósticos estrictos de IC FEC para los próximos estudios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122773

3 - Angioplastia Coronaria Temprana de Rutina en Comparación con Angioplastia por Isquemia luego del Tratamiento Trombolítico en Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST: Metanálisis

D'Souza S, Mamas M, Fraser D, Fath-Ordoubadi F

Manchester Royal Infirmary, Manchester, Reino Unido

[*Routine Early Coronary Angioplasty versus Ischaemia-Guided Angioplasty after Thrombolysis in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis*]

European Heart Journal 32(8):972-982, Abr 2011

En aquellas situaciones en las que no es posible una intervención coronaria percutánea primaria, la realización de una intervención coronaria temprana posterior al tratamiento fibrinolítico es el tratamiento de elección en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Actualmente, la intervención coronaria percutánea (PCI) sigue siendo el procedimiento de elección para lograr una rápida reperfusión de un vaso arterial ocluido ya que recupera el miocardio, reduce el tamaño del infarto y prolonga la vida del paciente. Sin embargo, llegar a tiempo a un centro con capacidad para realizar una PCI primaria no es siempre posible, ya sea por razones geográficas o por otros temas de logística. En este contexto, los fibrinolíticos siguen siendo el tratamiento de elección para lograr una reperfusión coronaria. En los últimos años, distintos tratamientos farmacológicos fueron indicados en forma concomitante a los fibrinolíticos con el fin de mejorar los resultados obtenidos.


Los autores realizaron el presente metanálisis con el objetivo de comparar la estrategia de realización de una angioplastia temprana de rutina con la de una angioplastia por isquemia, en pacientes que han recibido fibrinolíticos luego de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Métodos

Se realizó una búsqueda en Medline de los términos: coronario, trombólisis, colocación temprana o inmediata de una prótesis endovascular (*stent*) e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, incluidos en artículos publicados desde 1977 hasta mayo de 2010. Se incluyeron los estudios controlados, aleatorizados y prospectivos que hubieran comparado ambas estrategias. Se analizaron también congresos y sesiones científicas. El criterio de valoración primaria fue la combinación de mortalidad global, reinfarcto e isquemia a los 30 días de realizado el procedimiento. Además, se incluyó un análisis de seguridad para medir principalmente hemorragias mayores. Se definieron la significación estadística, los *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante pruebas estadísticas específicas, sobre la base de un modelo por intención de tratar.

Resultados

Se incluyeron ocho estudios en el presente metanálisis: PRAGUE, SIAM, GRACIA-I, CAPITAL-AMI, CARESS-in-AMI, WEST, TRANSFER-AMI y NORDISTEMI. El total de pacientes incluidos fue de 3 195. Una de las diferencias importantes entre los distintos estudios fue el tiempo transcurrido entre el momento de aparición de los síntomas hasta su ingreso a un hospital. Este tiempo varió desde 20 minutos a 12 horas en los distintos trabajos incluidos. Los pacientes con *shock* cardiogénico y con contraindicación de fibrinolíticos fueron excluidos en la mayoría de los estudios.

 Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Los fármacos utilizados para realizar la fibrinólisis fueron tenecteplasa, heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, factor activador del plasminógeno tisular recombinante y estreptoquinasa. En todos los estudios se utilizó ácido acetilsalicílico en dosis de 250 mg o más en combinación con 300 mg de clopidogrel o 500 mg de ticlopidina. El tiempo transcurrido entre la trombólisis y la realización de la PCI temprana varió desde una mediana de 2.7 a menos de 24 hs. El criterio de valoración primario fue observado en 106 de 1 487 pacientes del grupo PCI temprana (7.3%) y en 199 de 1 470 pacientes del grupo PCI por isquemia. El análisis de los datos mostró un OR de 0.47 (IC 95%: 0.34-0.65, $p < 0.0001$) a favor de la PCI temprana, debido principalmente a una reducción significativa del reinfarto (OR 0.62) y de la isquemia (OR 0.21). No se observaron diferencias en el riesgo de hemorragias mayores entre las distintas estrategias de tratamiento comparadas (OR 0.96).

Las tasas de mortalidad a los 30 días tampoco difirieron entre los grupos (OR 0.87). En los tres estudios que evaluaron los resultados a los 6 meses del procedimiento, los criterios de valoración primarios se observaron en 10.6% de los pacientes de grupo PCI temprana y en 16.7% de los del grupo PCI por isquemia. Esta diferencia fue significativa y favorable para el grupo PCI temprana (OR 0.33, IC 95%: 0.20-0.53, $p < 0.0001$) y se debió a una reducción de la tasa de reinfarto. Las tasas de mortalidad no mostraron una diferencia significativa entre los grupos (OR 0.73).

Discusión

Según los autores, la PCI primaria sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con infarto agudo de miocardio. Este beneficio puede perderse si el tiempo entre los síntomas y la realización de la PCI supera el lapso de 90 a 120 minutos. Si bien se han hecho esfuerzos para generar muchos centros con capacidad para realizar una PCI primaria, las largas distancias hacen que en algunos casos no sea posible llegar a tiempo. En estos casos la trombólisis es el tratamiento de elección. Existen estudios previos que demostraron el beneficio de la realización de una PCI temprana en términos de reducción de la mortalidad y de la tasa de reinfarto. Hay otros trabajos en curso que están evaluando también las estrategias mencionadas. En el presente metanálisis se evaluó la eficacia y seguridad de la realización de una PCI temprana luego de un tratamiento fibrinolítico en pacientes con IAMCEST, en el contexto de las tecnologías disponibles en la actualidad. La realización de una PCI temprana dentro de las 24 horas de realizada la fibrinólisis es más beneficiosa que la PCI por isquemia. Este beneficio se demostró principalmente debido a la reducción en las tasas de reinfarto y de isquemia. Los resultados a 6 meses también demostraron beneficios a favor de la PCI temprana. Si bien son necesarios más estudios para evaluar el impacto clínico de estos beneficios, los autores opinan que la PCI temprana es una buena alternativa cuando no es posible realizarse una PCI primaria. Algunos de los estudios evaluados mostraron también beneficios al año de seguimiento, pero no alcanzaron a demostrar diferencias estadísticamente significativas. El análisis de los beneficios a más largo plazo (6.9 ± 2.9 años) también señaló datos favorables para la estrategia de PCI temprana.

La indicación de una PCI entre las 3 y las 24 horas luego de realizada una trombólisis exitosa tiene un nivel de recomendación A. A pesar de la imposibilidad de demostrar hasta el momento una disminución de la mortalidad a los 30 días, los datos de supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a una PCI temprana continúan ubicando a esta estrategia como una elección favorable.

Una de las limitaciones de este análisis es el sesgo de publicación. Los estudios con mejores resultados son generalmente los mayormente publicados. Sin embargo, la evaluación del sesgo de publicación incluida en el presente análisis descartó la presencia de este factor de confusión. Por otro lado, no puede descartarse la influencia que pudo haber tenido el tiempo transcurrido entre la realización de la trombólisis y la realización de la PCI en los distintos estudios. La aplicación de una metarregresión para evaluar el impacto de estas diferencias no demostró que haya existido una correlación entre la magnitud del beneficio y el momento de realización de la PCI, siempre que ésta haya sido realizada dentro de las 24 horas. Sin embargo, no surge de este análisis si existió un momento en el que puede obtenerse un mayor beneficio.

En conclusión, en aquellas situaciones en las que no es posible realizar una PCI primaria, el tratamiento que ha demostrado mayores beneficios en pacientes con IAMCEST ha sido la realización de una PCI temprana luego del tratamiento fibrinolítico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122770

4 - La Glucosilación de las LDL por el Metilglioxal Aumenta la Aterogénesis Arterial. Un Posible Factor que Contribuye al Incremento del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en la Diabetes

Rabbani N, Godfrey L, Thornalley P y colaboradores

University of Warwick, Coventry, Reino Unido

[Glycation of LDL by Methylglyoxal Increases Arterial Atherogenicity. A Possible Contributor to Increased Risk of Cardiovascular Disease in Diabetes]

Diabetes 60(7):1973-1980, Jul 2011

Las partículas de lipoproteínas de baja densidad modificadas por acción del metilglioxal se caracterizan por cambios no oxidativos que parecen asociarse con una mayor aterogénesis. La cuantificación de estas moléculas modificadas podría resultar de utilidad con fines epidemiológicos y terapéuticos.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad temprana en los individuos con diabetes y se atribuye especialmente a la mayor aterogénesis. Este aumento del riesgo de aterosclerosis se asocia con los altos niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, de modo particular, con las LDL pequeñas y densas (LDL-PD).

No se conoce por completo el proceso de transformación de las LDL en LDL-PD. Estas moléculas se caracterizan por su mayor capacidad aterogénica, un aumento de la afinidad por los proteoglicanos arteriales y una probable modificación no oxidativa de su componente más importante (apoproteína B100).

El metilglioxal (MG) es una molécula con acentuada capacidad de glucosilación que se origina en la degradación del triosefosfato y se metaboliza por medio de glioxalasa dependientes del glutatión. La concentración plasmática de MG es más elevada en sujetos diabéticos que en la población general. La glucosilación de las LDL por acción del MG parece tener lugar en los residuos de arginina presentes en la apoproteína B100 y se obtienen como resultado productos finales de glucosilación avanzada, entre los que sobresalen los

residuos hidroimidazolona N(delta)-(5-hidro-5-metil-4-imidazolón-2-il)-ornitina (MG-H1). Se ha descrito que los pacientes diabéticos tratados con metformina presentan una reducción de los niveles circulantes de MG y de LDL modificadas.

En el presente ensayo, se describen los efectos de la capacidad aterogénica de las LDL modificadas por el MG a nivel fisiológico.

Métodos

Se aislaron partículas de LDL de sangre venosa humana. Se prepararon muestras separadas de LDL mínimamente modificadas por acción de MG (LDL-MG) o glucosa, así como LDL oxidadas (LDL-OX) por incubación en sulfato de sodio.

Por otra parte, se determinó el tamaño de las partículas de LDL mediante microscopía electrónica. Asimismo, se estimó la unión de las LDL a los proteoglicanos en un modelo de células libres incubadas, con posterior análisis de su agregación inducida.

Además, se completó un cultivo celular en líneas de macrófagos, fibroblastos y hepatocitos para definir la unión de LDL a las células, mediada o no mediada por receptores, para lo cual se radiomarcaron partículas con ¹²⁵I con un nivel de actividad predefinido. Se señala que se llevaron a cabo experiencias paralelas de depuración plasmática y retención aórtica *in vivo* mediante la inyección intravenosa de partículas de LDL y de LDL-MG radiomarcadas. En otro orden, se completaron modelos de las modificaciones moleculares de la apoproteína B100 de las LDL inducidas por acción del MG.

Los datos obtenidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Resultados

Las LDL-MG obtenidas contaban con 1.6 equivalentes molares para la modificación, el 98% de los cuales correspondían a MG-H1. De acuerdo con los expertos, los cambios en las partículas de LDL inducidos por la exposición al MG se asociaron con una reducción significativa del tamaño de estas partículas, en niveles comparables a los de las LDL-PD. En cambio, la glucosilación de las moléculas de LDL, ya sea por acción de la glucosa o por la exposición al MG en presencia de aminoguanidina (un antagonista del MG) no se relacionó con ese efecto. Se destaca que la exposición al MG no se vinculó con alteraciones del contenido de colesterol o de triglicéridos de las partículas de LDL.

Asimismo, las moléculas de LDL-MG presentaban una mayor tasa de agregación que las partículas de LDL no modificadas cuando eran sometidas a un proceso de centrifugado. Si bien las partículas que habían sido glucosiladas por exposición a la glucosa o al MG en presencia de aminoguanidina no presentaron este efecto, se reconoce que las LDL-OX eran más susceptibles a la agregación que las LDL-MG.

En este contexto, los investigadores verificaron que, en un sistema libre de células, las partículas de LDL-MG se caracterizaban por una mayor afinidad por los proteoglicanos (biglicán, agregcán, perlecán) en comparación tanto con las LDL no modificadas como con las LDL expuestas a glucosilación por acción de la glucosa o por exposición del MG en presencia de aminoguanidina. En un modelo de cultivos celulares, la unión de las partículas de LDL-MG a sus receptores celulares no resultó estadísticamente diferente del descrito para las moléculas no modificadas de LDL; asimismo, ambas formas de LDL presentaban constantes de afinidad similares para cada unión específica. Aunque estos resultados permiten suponer que la modificación de las partículas de LDL por exposición al MG no alteraría la normal captación fisiológica, se comprobó que la unión de las LDL-MG a los residuos de heparán sulfato de la membrana celular era significativamente mayor que la

observada para las partículas no modificadas de LDL, tanto en líneas de fibroblastos como en aquellas de hepatocitos.

Además, mediante la detección de la actividad de las partículas radiomarcadas, se constató que, para iguales niveles de depuración plasmática de partículas modificadas y no modificadas, la fijación de las LDL-MG a la pared aórtica era más elevada. Se postula que la exposición de las partículas de LDL al MG estimuló su retención en la pared arterial a nivel de los residuos de proteoglicanos con contenido en heparán sulfato.

Sobre la base de esta información, se analizaron los residuos MG-H1 en las moléculas de apoproteína B100 contenidas en las LDL-MG. La presencia de estos residuos fue confirmada mediante procesos de digestión enzimática. En este modelo, se reconoció que la exposición de las partículas de LDL inducida por el MG en presencia de heparina no redujo la formación de MG-H1. Se atribuyó esa falta de modificación a la localización del sitio primario de glucosilación por fuera del área de unión con los proteoglicanos descrita en la molécula de apoproteína B100, sin menoscabo de su capacidad alostérica de interacción. De acuerdo con un análisis de modelos moleculares derivados, se presume que la mayor exposición del sitio identificado como B-1b se asociaría con la mayor afinidad de las partículas LDL-MG con los proteoglicanos.

Discusión y conclusiones

Los investigadores aseguran que, de acuerdo con los datos obtenidos, se ha descrito una nueva forma de modificación endógena de las partículas de LDL, con la conformación de moléculas proaterogénicas con mayor unión con los proteoglicanos de la pared arterial. Esta interacción favorece un incremento de la retención de las partículas de LDL en las arterias.

La reducción del tamaño de las LDL-MG con preservación de la masa de sus componentes principales es interpretada por los autores como un incremento de la densidad, por lo cual las LDL-MG podrían considerarse una nueva variante de las LDL-PD. En estudios recientes, se ha señalado que las partículas de LDL constituyen estructuras discoidales de superficie aplanada, en las cuales la apoproteína B100 protruye hacia el solvente y genera una región de menor densidad. Se presume que la modificación de estas moléculas mediada por el MG desencadena cambios en la protrusión con incremento de la densidad de las partículas.

Estas modificaciones no oxidativas inducidas en las LDL-MG se observan en los residuos de arginina del componente proteico de las partículas. Estos cambios moleculares mediados por el MG alteran la morfología de las LDL e incrementan su capacidad aterogénica. Las LDL-MG, al igual para las LDL-PD, presentan una tendencia a la formación de agregados y a la adhesión con los proteoglicanos de la pared arterial y el heparán sulfato de la superficie celular. En modelos de experimentación con animales, la unión de las LDL con los proteoglicanos se ha vinculado con la retención de estas partículas en el subendotelio. Si bien se admite que los cambios inducidos por el MG en las moléculas de LDL no son de naturaleza oxidativa, se postula que la retención de partículas modificadas de LDL en la pared arterial podría generar efectos sinérgicos con el estrés oxidativo, para dar lugar a mayor proporción de LDL-OX con incremento asociado de la aterosclerosis.

Las modificaciones de las LDL inducidas por la MG podrían contribuir al incremento de la aterogenicidad de estas partículas en los sujetos con diabetes. Los productos que impiden la acción del MG, como la aminoguanidina o la metformina, reducen la progresión de la aterosclerosis en roedores genéticamente modificados con deficiencia de apoproteína E. La metformina se asocia con efectos

antiaterogénicos que no han sido dilucidados por completo, si bien se especula con una acción de reducción de las LDL-MG y las LDL-PD. La naturaleza no oxidativa de los cambios inducidos por el MG sobre las LDL podría explicar el motivo por el cual los efectos beneficiosos de los antioxidantes no alcanzan los niveles esperados en la prevención cardiovascular. Los autores concluyen que la cuantificación de las partículas de LDL-MG podría mejorar los modelos epidemiológicos de riesgo cardiovascular, mientras que las terapias dirigidas a la reducción de la concentración plasmática de MG serían útiles para mejorar el tratamiento de los pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123877

5 - La Perspectiva Ecocardiográfica del Síndrome de Marfan

Yu C, Su Y, Lin J, Lai L

National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwán

[Marfan Syndrome - An Echocardiographer's Perspective]

Journal of Medical Ultrasound 19(1):1-6, 2011

El síndrome de Marfan es una entidad infrecuente cuyas complicaciones cardiovasculares pueden resultar graves. En esta revisión se destacan los aspectos ecocardiográficos de esta entidad y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

En 1896 el doctor Marfan describió el síndrome que lleva su nombre en una niña de 5 años. En la actualidad, se sabe que se debe a la mutación FBN1, que se hallaría vinculada con el factor de crecimiento transformante beta (FCTB). La dilatación aórtica y la subluxación del cristalino son algunas de sus manifestaciones clave. La aparición de complicaciones cardiovasculares ensombrece el pronóstico de estos individuos, por lo que requieren un seguimiento estricto. En esta revisión, los autores exponen las características ecocardiográficas de este síndrome.

Manifestaciones aórticas

La dilatación de la raíz aórtica es el hallazgo más específico del síndrome de Marfan (SM), en especial si presenta la forma de bulbo de cebolla. No obstante aclaran que deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos durante la valoración ecocardiográfica del sujeto con SM. El diámetro de la raíz aórtica debe ser ajustado a la superficie corporal, para lo que se emplea un nomograma específico adecuado para la raza. Las mediciones deben efectuarse en el modo bidimensional tomando como puntos de referencia los límites externos de la aorta. Un puntaje de 2 o más es diagnóstico de SM. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con los síndromes de Loeys-Dietz, de Ehlers-Danlos o la presencia de una válvula aórtica bicuspidéa, la que puede manifestarse en forma inicial como una estenosis aórtica. La ecocardiografía transesofágica permite una mejor apreciación de la morfología de las válvulas. Además, es esencial evaluar la aorta ascendente, la unión sinotubular, el seno y el anillo aórtico. La dilatación de éste último se asocia con la gravedad de la insuficiencia aórtica.

Valvulopatía mitral

En los pacientes con SM es frecuente el compromiso de la válvula mitral. Los autores establecen que es necesario un

diagnóstico correcto de prolapso mitral ya que es difícil diferenciar una válvula normal de una que se halla comprometida. El anillo mitral tiene forma de silla de montar. La valva anterior es más ancha que la posterior y ocupa un tercio de la circunferencia del anillo. Estas valvas tienen tres segmentos, y de no efectuarse un examen minucioso, se puede perder el diagnóstico del prolapso del segmento medial. Por otra parte, una mala interpretación puede llevar al diagnóstico erróneo de prolapso en una válvula normal si se ve una imagen apical de cuatro cámaras.

Tanto la ecocardiografía transesofágica como el modo tridimensional permiten apreciar la anatomía como el movimiento de la válvula mitral y llegar a un diagnóstico más preciso. El prolapso mitral puede atribuirse a la ruptura de la cuerda tendinosa como consecuencia de alteraciones tisulares como también hemodinámicas. Asimismo, el flujo turbulento a través de la válvula comprometida aumenta el riesgo de padecer infecciones. En un trabajo retrospectivo sobre pacientes con insuficiencia mitral se encontró que la causa más frecuente fue el prolapso, seguida por la ruptura de la cuerda tendinosa y por la infección. No obstante, todos presentaban dilatación del anillo. El examen ecocardiográfico debe explorar la presencia de estas entidades asociadas que pueden agravar la insuficiencia mitral.

El prolapso mitral puede resultar inocuo si las valvas mantienen sus funciones de cierre y apertura. Como la regurgitación suele ser excéntrica no puede valorarse de modo cuantitativo y deben tomarse en cuenta otras variables para evaluar la gravedad, como la diferencia entre el flujo de salida del ventrículo izquierdo y el flujo mitral, como también los tamaños de las cavidades izquierdas, de la arteria pulmonar y la función de la válvula tricúspide.

Aspectos funcionales de las cavidades izquierdas

Antes del examen de las imágenes tisulares en modo Doppler (ITMD) se halló que los pacientes con SM presentaban signos de deterioro de la relajación del ventrículo izquierdo como la prolongación de la desaceleración del flujo mitral, del tiempo de relajación isovolumétrica y una reducción del índice E/A mitral. Con el desarrollo de las ITMD se precisó el compromiso de la función ventricular izquierda mediante el hallazgo de la reducción del pico de las velocidades sistólicas en las caras septal y lateral y de la velocidad diastólica temprana en el anillo mitral. Asimismo, se encontraron alteraciones de la función auricular. Se desconoce el significado de estas alteraciones ya que los individuos presentan la insuficiencia cardíaca luego de la dilatación aórtica.

Distensibilidad aórtica

En trabajos efectuados sobre autopsias se halló que las personas con SM pueden presentar necrosis quística de la capa media de la pared aórtica. Esto estaría vinculado con la presencia de una elevada cantidad de FCTB en la matriz extracelular. En condiciones normales, este es captado por la fibrilina; sin embargo, en los portadores de la mutación FBN1, la estructura de esta proteína está fragmentada, por lo que facilita la activación del FCTB que conduce al daño de la pared aórtica. En modelos experimentales, esto pudo evitarse mediante la administración de anticuerpos dirigidos contra el FCTB como también con la de losartán. Mediante la evaluación en modo M se halló que los sujetos con SM tienen una menor distensibilidad aórtica, mayores índices de rigidez, con menor incremento en el diámetro sistólico y en el área sistólica máxima. Por otra parte mediante las ITMD se encontró que tanto el índice de rigidez aórtica como la velocidad máxima de expansión parietal y el tipo de pared permiten predecir la aparición de disección o de dilatación aórtica. A pesar de haber encontrado cambios mínimos en la aorta, aún no se han

validado estos parámetros para la predicción de la enfermedad aórtica en el contexto del SM.

Dilatación de la arteria pulmonar

Es una alteración frecuente en los individuos con SM. El valor de referencia de 23 mm carece de especificidad, por lo que fue excluido de los criterios diagnósticos enunciados en el año 2010.

Conclusiones

El SM es una entidad infrecuente cuya incidencia aproximada es de 1 caso cada 5 000 nacimientos. Suele asociarse con complicaciones cardiovasculares, que de presentarse de modo agudo pueden ser graves. La ecocardiografía es importante para el diagnóstico y el seguimiento de estos sujetos, si bien no todos ellos presentan imágenes patognomónicas. El examen debe incluir la valoración de las funciones del ventrículo y la aurícula izquierdos además de las válvulas mitral y aórtica y la rigidez de la aorta. Aunque no hay índices ecocardiográficos validados, esta información resulta útil para decidir la estrategia terapéutica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126459

6 - Antagonismo de los Receptores para los Mineralocorticoides: Posible Aplicación Terapéutica en los Síndromes Agudos de Insuficiencia Cardíaca

Albaghdadi M, Gheorghiade M, Pitt B

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, EE.UU.

[Mineralocorticoid Receptor Antagonism: Therapeutic Potential in Acute Heart Failure Syndromes]

European Heart Journal 32(21):2626-2633, Nov 2011

Los síndromes agudos de insuficiencia cardíaca representan un grupo clínico muy heterogéneo de trastornos de difícil tratamiento, asociados con morbilidad y mortalidad importantes. Los antagonistas de los receptores para los mineralocorticoides son eficaces en la insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica y en los pacientes con insuficiencia cardíaca posterior al infarto; también podrían ser útiles en los enfermos con síndromes agudos de insuficiencia cardíaca.

Los síndromes agudos de insuficiencia cardíaca (SAIC) suelen representar el agravamiento de las manifestaciones clínicas en los enfermos con insuficiencia cardíaca (IC) crónica. La IC y los SAIC se asocian con índices elevados de mortalidad (alrededor del 10% a los 90 días) y de nuevas internaciones (del 24% al 30%). La activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) contribuye a la compensación hemodinámica en los enfermos con IC mediante la retención de agua y sal, al estimular la contractilidad del corazón y por la vasoconstricción arterial. Sin embargo, también se asocia con la activación de mecanismos inflamatorios que participan en la reparación y el remodelado del corazón. La persistencia de dichos factores en el tiempo ocasiona consecuencias muy desfavorables, señalan los autores.

En los pacientes con SAIC se comprueba un aumento de los niveles séricos de aldosterona y de cortisol, que participan en la disfunción cardiorenal. En este contexto, diversos trabajos

demonstraron que los antagonistas de los receptores de la aldosterona (ARA) reducen significativamente la morbilidad y la mortalidad en los enfermos con IC crónica y fracción de eyección reducida, por ejemplo en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. Estos beneficios motivaron el estudio de los ARA en los enfermos con SAIC.

Fisiopatología de los SAIC

En los pacientes con IC crónica, la activación excesiva del SRAA y el daño de diversos órganos aumentan el riesgo de descompensaciones agudas y de progresión de la insuficiencia cardiovascular y renal.

Si bien la activación compensatoria del SRAA tiene un papel fisiopatológico decisivo en la IC crónica, su participación en los SAIC todavía no se estableció con precisión. Aun así, la activación exagerada del SRAA en los pacientes con SAIC podría asociarse con los mismos efectos nocivos sobre el corazón. La vasoconstricción mediada por los estímulos neurohumorales, los edemas y la disfunción cardíaca y renal son algunos de los mecanismos posiblemente involucrados en la aparición de los SAIC y en la progresión de la IC con fracción de eyección reducida o conservada.

Como se mencionó, los niveles de aldosterona y de cortisol son excesivamente altos en los enfermos internados por descompensaciones agudas de la IC crónica, a pesar del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), con bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA) y con betabloqueantes (BB). Además, en los enfermos con IC crónica se comprueba una mayor expresión de receptores para los mineralocorticoides (RM), un fenómeno que podría explicar al menos en parte el aumento de la aldosterona y del cortisol. El hallazgo también justifica el uso de los ARA en los pacientes con SAIC. En estos enfermos, el aumento de los factores neurohumorales, incluso de la aldosterona, se asocia con un mayor riesgo de muerte y de arritmias ventriculares; además, la depuración de dichos factores se compromete en los pacientes con IC derecha y congestión hepática.

Tratamiento de los SAIC

El principal objetivo de la terapia es evitar las complicaciones que ponen en peligro la vida mediante la estimulación de la diuresis, la optimización de la función cardíaca y la reducción del daño orgánico. En este contexto, los diuréticos, los agentes inotrópicos y los inodilatadores son opciones útiles en los enfermos con IC avanzada. Sin embargo, la mejora hemodinámica asociada con estos fármacos no parece asociarse con una evolución más favorable en los pacientes con SAIC.

Los IECA, BRA, BB y ARA se asocian con una disminución sustancial de la morbilidad y de la mortalidad en los enfermos con IC y fracción de eyección reducida. No obstante, al menos los IECA, BRA y BB no parecen mejorar la evolución de los pacientes con IC y fracción de eyección conservada. La aldosterona está aumentada en los pacientes con SAIC, a pesar del tratamiento con IECA, BRA o BB y la activación de los RM podría contribuir en las descompensaciones agudas y en la disfunción cardíaca y renal progresiva. Por lo tanto, los ARA podrían representar una estrategia de primera línea en los enfermos con SAIC ya que dichos agentes aumentan la diuresis y disminuyen las consecuencias adversas asociadas con la activación de los RM. La hiperpotasemia y el agravamiento de la función renal, sin embargo, complican el uso de los ARA en los enfermos con SAIC y enfermedad renal crónica (ERC).

Papel de los ARA en los SAIC

El *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) y el *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Study* (EPHESUS) confirmaron la utilidad de los ARA en los enfermos con IC

crónica y fracción de eyección normal y en los pacientes con IC posterior al infarto de miocardio, respectivamente. La disminución de la morbilidad y de la mortalidad que se registró en esas investigaciones obedecería a la supresión de la activación neurohumoral asociada con los ARA. Los resultados favorables motivaron la evaluación de dichos agentes en los enfermos con SAIC.

Aunque los fármacos más nuevos se asociaron con resultados promisorios en los estudios preclínicos, los hallazgos no pudieron ser confirmados en los trabajos clínicos; de hecho, estos agentes no redujeron la mortalidad en los pacientes con SAIC. La falta de beneficio, señalan los expertos, podría explicarse por las características de los enfermos evaluados o por el momento inapropiado de las intervenciones. Por lo tanto, la aplicabilidad de los ARA en los SAIC depende de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, del perfil clínico de los enfermos con SAIC y de la seguridad de cada una de estas drogas.

Características clínicas de los enfermos con SAIC

Los ARA ejercen efectos antihipertensivos y diuréticos, de modo tal que podrían ser particularmente útiles en los pacientes con hipertensión arterial y con sobrecarga de volumen. Los SAIC se caracterizan por el incremento brusco de las presiones de llenado intracardiaco, por el edema pulmonar cardiogénico y, en ocasiones, por el edema sistémico. La mayoría de los enfermos con SAIC tiene IC crónica descompensada; alrededor de la mitad de estos pacientes tiene IC con fracción de eyección preservada. La hipertensión arterial sistólica asociada ocasiona un deterioro clínico rápido y congestión pulmonar predominante. Un 40% a un 50% de los enfermos internados por SAIC son más jóvenes y tienen presión arterial sistólica normal; en estos pacientes, la congestión sistémica y la reducción de la fracción de eyección por lo general aparecen en forma gradual. Un 5% a un 10% de los enfermos con SAIC tiene un volumen minuto bajo e IC con hipotensión, por lo general en combinación con signos y síntomas de IC descompensada avanzada.

Daño del miocardio y remodelado cardíaco

La liberación de troponina refleja el daño del miocardio y es común en los enfermos con SAIC, especialmente en aquellos con enfermedad coronaria, con síndromes coronarios agudos (SCA) o sin SCA. Los ARA también ejercen efectos antifibróticos, motivo por el cual son útiles en los pacientes con necrosis isquémica del miocardio, luego del infarto agudo de miocardio y en los enfermos con reducción de la fracción de eyección, tal como lo demostraron los resultados del estudio EPHEBUS.

Los estudios en modelos con animales demostraron que los ARA se asocian con reducción de la fibrosis del miocardio, de la inflamación, del estrés oxidativo, de la apoptosis y del remodelado del corazón. En dos investigaciones, los ARA disminuyeron los marcadores bioquímicos de remodelado ventricular y mejoraron la función y la estructura del ventrículo izquierdo. Los episodios de SAIC se asocian con una disminución progresiva de la función cardíaca. Los ARA podrían atenuar la actividad neurohumoral y el daño del miocardio que caracterizan la IC progresiva y los SAIC. En un estudio se observaron resultados promisorios con el canrenoato. En los enfermos con infarto de miocardio, el agregado del canrenoato a la espirolactona mejoró la fracción de eyección y redujo el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo; también disminuyó los marcadores circulatorios de la síntesis de colágeno sin comprometer la presión arterial o la funcionalidad renal.

Disfunción renal y ARA

La funcionalidad renal es un aspecto esencial por considerar cuando se indican ARA; de hecho, añaden los autores, la mayoría de los enfermos con SAIC tiene compromiso de la

función renal; en el 30% de los pacientes, el trastorno se agrava aun más durante la internación, mientras que en otro 20% aparece poco después del alta. La reducción del volumen minuto cardíaco, la mayor congestión venosa central, la vasodilatación y la administración de diuréticos de asa en dosis elevadas, en los enfermos con SAIC, pueden inducir disfunción renal o agravar aun más la disfunción previa, en parte como consecuencia de la activación neurohumoral. El SRAA y el SNS ejercen múltiples efectos sobre los riñones, entre ellos vasoconstricción arteriolar y aumento de la reabsorción tubular del sodio y de la urea. El incremento de los niveles de la urea podría representar un marcador temprano de la nefropatía vasomotora que surge en los pacientes con SAIC (trastornos en la perfusión arteriolar aferente/eferente secundarios a factores neurohumorales, hemodinámicos e inflamatorios).

La utilidad de los ARA en los enfermos con SAIC y con deterioro de la función renal aún no se estableció con precisión. Sin embargo, dichos fármacos reducen la hipertrofia ventricular y vascular en los sujetos con ERC, la pérdida de potasio y de magnesio, la glomerulosclerosis, la fibrosis renal intersticial, la proteinuria y la activación simpática. En dos estudios clínicos en los cuales se excluyeron los enfermos con niveles de creatinina en suero > 2.5 mg/dl y de potasio > 5 mmol/l, los ARA se toleraron bien. Los resultados de numerosos estudios sugieren que los ARA podrían reducir los efectos deletéreos renales agudos y crónicos asociados con la activación de los RM. Asimismo, la activación compensatoria del SRAA por los riñones y los cambios estructurales en las nefronas, en respuesta al uso crónico de diuréticos de asa, pueden acompañarse de un agravamiento de la IC crónica por resistencia a los diuréticos; en este contexto, los ARA serían particularmente beneficiosos.

Anormalidades en la regulación autonómica y muerte súbita cardíaca (MSC)

En los pacientes con IC crónica descompensada, la MSC a menudo obedece a arritmias ventriculares malignas. Durante los SAIC, el control anormal del reflejo autonómico en los enfermos con IC y reducción de la fracción de eyección se asocia con una mayor actividad del SRAA, la cual a su vez, genera una mayor sobrecarga de volumen, trastornos en la función cardiorrenal e inestabilidad eléctrica. En el EPHEBUS, el tratamiento con eplerenona en el transcurso de los siete días posteriores al infarto de miocardio en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo redujo la frecuencia de MSC a los 30 días y a los 16 meses en un 37% y en un 21%, respectivamente. Sin embargo, añaden los expertos, los ARA no se indicaron en las primeras 48 horas posteriores al evento, el período considerado de mayor riesgo de descompensación en los SAIC. La eplerenona también disminuyó el riesgo de MSC en los pacientes que no eran aptos para el implante de cardioversores/defibriladores.

Los ARA reducen la pérdida de potasio y de magnesio asociada con los diuréticos de asa, un fenómeno que puede incrementar la inestabilidad eléctrica del corazón y el riesgo de arritmias graves y de MSC. Asimismo, los niveles séricos altos de aldosterona en los SAIC pueden inducir un mayor flujo de calcio en el miocardio y aumentar el riesgo de arritmias cardíacas y de MSC. Los ARA contrarrestan los efectos deletéreos de la activación neurohumoral al mejorar la recaptación de norepinefrina en el miocardio y la función barorrefleja y al disminuir la conducción simpática. Los ARA reducen la fibrosis miocárdica; así, disminuyen el riesgo de arritmias ventriculares por reentrada.

ARA: Tipos y mecanismos moleculares

La espirolactona es fuertemente metabolizada por el hígado en los metabolitos activos, canrenoato y

alfa-espironolactona, con una vida media más prolongada, de 13.8 a 16.5 horas. Más aun, la eficacia de dichos metabolitos puede ser mayor en comparación con la de la droga madre. La concentración sérica máxima de la espironolactona y de sus metabolitos, después de una única dosis por vía oral, es de 1 a 2 horas y de 2 a 4 horas, respectivamente. Sin embargo, el mayor efecto diurético se observa entre las 48 y las 72 horas. La terapia con los metabolitos podría asociarse con un inicio más rápido de la acción ya que no es necesario el primer paso hepático.

La eplerenona también es metabolizada por el hígado; sin embargo, los metabolitos son inactivos. Aunque la eplerenona tiene una afinidad por los RM 20 veces más baja, es mucho más específica y ejerce muy pocos efectos sobre los receptores de los andrógenos, de los glucocorticoides y de la progesterona.

Efectos genómicos y no genómicos de la aldosterona

Los efectos genómicos de la aldosterona tienen lugar luego de la unión del fármaco a los RM en el citosol y de la translocación de los complejos al núcleo; estos efectos demoran horas o días en aparecer. Por el contrario, las acciones no genómicas no requieren la transcripción genética y tienen lugar rápidamente en los riñones, en el corazón y en los vasos; serían los principales mecanismos involucrados en los SAIC. Los efectos no genómicos de la aldosterona incluyen la vasoconstricción coronaria, el inotropismo negativo, el aumento de la acción vasoconstrictora de la angiotensina II y el incremento de la resistencia vascular sistémica. La eplerenona sería más eficaz que la espironolactona para antagonizar los efectos no genómicos de la aldosterona. Sin embargo, los ARA suprimen los efectos genómicos y los no genómicos.

Los ARA como diuréticos

El tratamiento intensivo con diuréticos de asa representa el pilar esencial en los pacientes con SAIC. Sin embargo, la diuresis y la natriuresis asociadas con estos fármacos se relacionan con mayor activación neurohumoral, con trastornos de los electrolitos y con agravamiento de la función renal. Igualmente, el uso prolongado de diuréticos de asa en la IC crónica aumenta el riesgo de resistencia a dichos fármacos, un trastorno particularmente peligroso en los sujetos con SAIC. La aldosterona también reduce la natriuresis. El uso prolongado de diuréticos ocasiona hipertrofia e hiperplasia de las células de los túbulos distales. Según los resultados de al menos tres estudios, los ARA inducen natriuresis y mejoran la respuesta a los diuréticos, en los enfermos con IC.

Conclusiones. Perspectivas futuras

La activación del SNS y del SRAA en los enfermos con IC contribuye en las descompensaciones agudas de la IC. A pesar del tratamiento óptimo con IECA, BRA o BB, los índices de mortalidad y de nuevas internaciones siguen siendo considerablemente elevados en los pacientes con SAIC. Los ARA aumentan la diuresis, mejoran la disnea y reducen la disfunción renal secundaria a la activación neurohumoral. En las primeras etapas de los SAIC, la sobrecarga de volumen puede requerir la utilización de dosis de ARA más altas que las que se utilizaron en los estudios RALES y EPHEsus con el objetivo de anular los efectos de la aldosterona, del cortisol y la resistencia a los diuréticos. En los pacientes con SAIC se deben evaluar los esquemas de dosificación óptimos, con la finalidad de evitar la depleción del volumen intravascular, la disfunción renal y la hiperpotasemia; los estudios futuros aleatorizados serán de gran ayuda en este sentido, señalan por último los expertos.

7 - Técnicas de Imagen Tridimensional en el Tratamiento de Resincronización Cardíaca

Auger D, Schalij M, Bax J, Delgado V

Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Bajos

[*Técnicas de Imagen Tridimensional en el Tratamiento de Resincronización Cardíaca*]

Revista Española de Cardiología 64(11):1035-1044, Nov 2011

El tratamiento de resincronización cardíaca mejora los síntomas y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se ha demostrado que hasta un 40% de los enfermos no responden a esta terapia. En esta revisión los autores analizan el papel de diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes empleadas para evaluar los factores fisiológicos determinantes de la respuesta a este tratamiento.

Los resultados del tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) en los pacientes con insuficiencia cardíaca aún son contradictorios. En apariencia, los criterios de inclusión de la *New York Heart Association* no permiten seleccionar a los pacientes que experimentarían una mejoría con el TRC, ya que hasta un 40% de los casos no responde al tratamiento. Se identificaron tres factores que determinarían la respuesta a esta terapia: el asincronismo del ventrículo izquierdo (VI), la localización y la extensión del tejido cicatrizal en el miocardio y la posición del electrodo en el VI. El objetivo de esta revisión consiste en presentar la información actual acerca del papel de distintos métodos de diagnóstico por imágenes para la selección de los candidatos a un TRC.

Evaluación del asincronismo ventricular

El asincronismo del VI se valora mediante la determinación de la duración del intervalo QRS antes de la realización del TRC. No obstante, se encontró que la relación entre el QRS y la mejora con la terapia no es directa. Mediante las técnicas de imágenes tridimensionales se encontró que el asincronismo mecánico es un factor predictivo independiente de la respuesta al TRC y que además se lo puede ubicar a nivel auriculoventricular, interventricular o intraventricular. La ecocardiografía bidimensional no permite efectuar una valoración específica.

Mediante la ecografía tridimensional (E3D), se puede obtener la imagen de sincronización tisular. Esta técnica, que deriva de la ecografía Doppler tisular, permite la evaluación de las velocidades del miocardio en 12 segmentos del VI y así valorar el asincronismo. Además permite identificar el sitio de activación mecánica del VI. Este método tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 83%. Otro método derivado de la E3D en tiempo real consiste en obtener el índice de asincronismo sistólico mediante la determinación de la desviación estándar del tiempo transcurrido hasta alcanzar el volumen sistólico mínimo. Un valor de este índice > 6.4% puede predecir la remodelación inversa con sensibilidad y especificidad elevadas. También se puede efectuar un análisis de la deformación o la tensión miocárdica (*speckle tracking*), el que informa las curvas tiempo-tensión en 16 segmentos del VI y permite estimar las tensiones sistólicas máximas para valorar el asincronismo. Si bien se encontró que los individuos con insuficiencia cardíaca presentan un mayor lapso entre las paredes opuestas que los sujetos sanos, no se ha descrito que esta técnica permita predecir los resultados del TRC. Estas técnicas no detectan la contracción miocárdica activa, lo que es importante en los casos de insuficiencia cardíaca de etiología isquémica.

Mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión miocárdica pueden obtenerse la amplitud y el inicio de la contracción mecánica del VI, lo que permite valorar la homogeneidad de la contracción y el asincronismo. También se puede predecir la respuesta al TRC con una sensibilidad y una especificidad del 70%, aproximadamente. La resonancia magnética cardíaca (RMC) en las secuencias de eco de gradiente con codificación de velocidad, la tensión derivada y la codificación de velocidad obtenidas mediante resonancia magnética también son útiles para valorar el asincronismo del VI. Con los métodos de secuencia de eco de gradiente de precesión y la secuencia de precesión libre se desarrollaron distintos índices de asincronismo como el índice de sincronización tisular (IST), que se obtiene a partir de la valoración de la desviación de la fase segmentaria del movimiento radial máximo de la pared del VI. Se demostró que este índice se correlaciona con el riesgo de mortalidad o internación por insuficiencia cardíaca, lo que concuerda con los estudios de pronóstico realizados con ecocardiografía.

El índice de estimación del cociente de uniformidad circular (IECUC), que también se obtiene mediante la RMC, es el más estudiado. Analiza la tensión circular en varios segmentos del VI. Sus valores oscilan entre 0 y 1 y se demostró que permite la adecuada selección de sujetos para el TRC. La RMC con codificación de velocidad mide el movimiento parietal a lo largo del ciclo cardíaco y proporciona una curva de tiempo velocidad similar a la del Doppler tisular. La diferencia de la velocidad sistólica máxima entre las paredes permite estimar el asincronismo del VI; sin embargo, no existe información publicada sobre su empleo en la selección de casos para el TRC. A pesar de que los datos indican que la determinación del asincronismo del VI mediante RMC tiene valor pronóstico para la realización del TRC, se ha demostrado que la información proveniente de la ecocardiografía bidimensional tiene una exactitud moderada para la valoración de este parámetro.

Evaluación del tejido cicatrizal

Se ha hallado que tanto los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica como no isquémica podrían beneficiarse con el TRC; no obstante, los mejores resultados se lograron en el primer grupo de sujetos. Una extensión importante de tejido cicatrizal puede impedir la remodelación inversa del VI y reducir la eficacia del TRC.

La RMC con secuencia de contraste tardío de gadolinio es el método de referencia para evaluar el tejido cicatrizal. Este medio de contraste se acumula en el intersticio y brinda una imagen contrastada intensa en T1 y se muestra como tejido de baja señal. Además, permite ubicar en forma precisa la cicatriz. Se ha demostrado que la presencia de una cicatriz transmural en el sitio de implantación del electrodo para el TRC es predictiva de la falta de eficacia de la terapia como también que la extensión del tejido cicatrizal determina la respuesta al TRC. También se observó que la carga de la cicatriz es inversamente proporcional al grado de remodelación tras el TRC.

Mediante SPECT de perfusión miocárdica se encontró que los pacientes con respuesta al TRC tenían una mayor cantidad de segmentos cardíacos con captación del trazador frente a quienes no respondieron a la terapia. Además quienes presentaban tejido cicatrizal transmural en el sitio de implantación del TRC no presentaron remodelación inversa en forma significativa. También se demostró que la presencia de mayor carga cicatrizal se asocia con peores resultados terapéuticos. La tomografía por emisión de positrones también ha sido útil para valorar la viabilidad miocárdica. Se encontró que la cantidad de segmentos viables se correlaciona con la

mejoría absoluta de la fracción de eyección del VI a los 6 meses del TRC.

La ecocardiografía bidimensional permite la valoración de la tensión miocárdica y determinar la presencia y la localización del tejido cicatrizal. Con un valor de tensión radial de *speckle tracking* de 16.5%, se alcanza una sensibilidad y especificidad cercanas al 70%. Los datos de la ecocardiografía de tensión tridimensional han sido validados mediante la RMC, sin embargo, se desconoce su utilidad para evaluar los candidatos a ser sometidos al TRC.

Evaluación de la posición del electrodo ventricular

La ubicación óptima del electrodo del TRC es esencial para la respuesta al tratamiento. Se propuso que este sitio es el área de activación más tardía del VI, ya que es la que brinda el mayor beneficio hemodinámico. Esta localización puede identificarse mediante SPECT, de perfusión, E3D en tiempo real y mediante el análisis de tensión de *speckle tracking*. En distintos trabajos se estableció que la implantación óptima se asoció con una mejora significativa de los volúmenes y la fracción de eyección del VI, del consumo máximo de oxígeno y de la clase funcional. No obstante, la anatomía venosa podría ser un obstáculo para el implante, la que presenta una considerable variabilidad. Mediante tomografía computarizada multidetector se puede valorar en forma no invasiva la anatomía venosa cardíaca y está descrita su utilidad para evaluar el sitio del implante. Este método también puede emplearse para evaluar el lugar de activación más tardía mediante técnicas de imagen de sincronización tisular en tres planos. Se encontró que la colocación apropiada del electrodo guiada por esta información permitió la reducción significativa del asincronismo del VI con una mejora de la fracción de eyección. Tanto la exposición a la radiación como el empleo de medios de contraste yodados son las principales limitaciones del uso de la tomografía computarizada multidetector.

Evaluación de los factores de la respuesta al TRC

El asincronismo del VI, la presencia de tejido cicatrizal y el sitio de implantación del electrodo del TRC son los factores determinantes del resultado de esta terapia. Todos pueden ser evaluados en forma precisa con técnicas de imagen tridimensionales. Se encontró que la valoración del asincronismo y del tejido cicatrizal en conjunto brinda una exactitud del 95% para la selección de los candidatos al TRC. Además se elaboró un sistema de puntuación pronóstica que incluye el IST y la localización posterolateral de la cicatriz. Con este método se observó que la puntuación basal se comporta como un factor predictivo de la mortalidad cardiovascular y del riesgo de complicaciones cardiovasculares. Quienes presentan un asincronismo importante del VI, ausencia de tejido cicatrizal y una anatomía óptima para la implantación del electrodo, con una carga total de tejido cicatrizal baja tienen una mayor probabilidad de ser beneficiados por el TRC. Los autores señalan que el uso de un enfoque multimodal permitiría mejorar la selección de los pacientes y efectuar un tratamiento individualizado.

Conclusiones

Los autores concluyen que las técnicas de imagen tridimensionales permiten la evaluación precisa de los pacientes candidatos a un TRC en forma confiable y reproducible, si bien restan estudios más amplios para definir el papel de estas modalidades de diagnóstico en la selección de los casos.

Novedades seleccionadas

8 - Comparan la Revascularización Temprana y Tardía en Pacientes Coronarios Diabéticos

Dagenais G, Lu J, Frye R y colaboradores

Circulation 123(14):1492-1500, Abr 2011

El estudio *The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D) demostró que la combinación de un tratamiento médico óptimo con una revascularización coronaria temprana (RCT) no fue superior a la indicación de un tratamiento médico óptimo (TMO) con una posterior evaluación de la necesidad revascularización coronaria sobre la base de la evolución del paciente. Esta diferencia de estrategias terapéuticas fue medida en términos de mortalidad total y de la combinación de mortalidad, infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT) y enfermedad coronaria estable. La revascularización coronaria, ya sea por medio de una intervención coronaria percutánea (PCI) o por cirugía de revascularización miocárdica (CRM), ha demostrado una mayor reducción de los episodios de angina en pacientes con DBT que en aquellos sin DBT. Si bien varios estudios clínicos compararon la revascularización coronaria con el tratamiento médico, la cantidad de pacientes con DBT incluidos ha sido limitada.

El presente análisis fue realizado con el objetivo de demostrar que los pacientes del estudio BARI 2D aleatorizados al tratamiento de revascularización miocárdica temprana (CRM o PCI) tuvieron una menor tasa de agravamiento de la angina, de nuevos eventos de angina, de requerimiento de una posterior revascularización coronaria, y una mayor tasa de estado libre de angina, en comparación con los pacientes aleatorizados al TMO.

El estudio BARI 2D fue un estudio aleatorizado con un diseño factorial de 2x2 realizado con el objetivo de determinar si la estrategia del tratamiento RCT era superior a la TMO. Además, se evaluó el tratamiento con distintos hipoglucemiantes (agentes sensibilizadores de la insulina o agentes que proveen insulina), con el objetivo de lograr un valor de hemoglobina A1c (HbA_{1c}) < 7.0%. Se midieron la mortalidad total y los eventos cardiovasculares.

Entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de marzo de 2005, se reclutaron 2 368 pacientes. Para poder ser incluidos en el estudio los pacientes debían tener 25 años o más, diagnóstico de DBT2, enfermedad coronaria angiográficamente documentada e isquemia miocárdica. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos sobre la base de sus manifestaciones clínicas. El primer grupo incluía pacientes con angina estable grado IV (según la clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]) o angina inestable; en el segundo grupo se incluyeron pacientes con síntomas equivalentes de angina, y en el tercero, pacientes asintomáticos. Del total, pudieron obtenerse datos basales de la angina en 2 364 pacientes, y esta fue la población estudiada. La aleatorización (a la estrategia RCT o TMO) era estratificada sobre la base de lo que fuese más adecuado (PCI o CRM) para cada paciente. Tanto los pacientes con indicación de PCI como de CRM eran aleatorizados al tratamiento RCT o TMO, y luego asignados a alguno de los tratamientos hipoglucemiantes. La PCI o CRM debía ser realizada dentro de las 4 semanas desde la aleatorización. El tratamiento médico

óptimo consistía en medidas higiénico-dietarias y tratamiento farmacológico. La medicación antianginosa incluía betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y nitratos de larga duración, según requerimiento. Para aquellos pacientes con angina incapacitante, síntomas equivalentes de isquemia y agravamiento documentado de la isquemia a pesar de un tratamiento médico óptimo, el cardiólogo podía indicar cirugía de revascularización.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente hasta los primeros 6 meses y luego cada 3 meses hasta un período de seguimiento de 5.3 años. Los criterios de valoración para el presente estudio fueron empeoramiento de la angina, desaparición de la angina, aparición de nuevos episodios de angina y revascularización coronaria posterior. Se definió como revascularización miocárdica posterior la primera revascularización (PCI o CRM) realizada durante el seguimiento en pacientes que habían sido asignados al tratamiento TMO, y como el primer procedimiento de revascularización adicional para pacientes que habían sido asignados al tratamiento RCT.

Para la comparación de tratamientos se aplicó en general el principio de intención de tratar. Se comparó la estrategia RCT con la TMO en general y, dentro de la estrategia RCT, la PCI con la CRM.

Se utilizaron las pruebas de *chi* cuadrado y el método de Kaplan-Meier. La corrección de Bonferroni fue aplicada para las comparaciones múltiples. Se consideró clínicamente significativo un valor de $p < 0.0125$. Para el análisis de subgrupos se utilizaron modelos de regresión logística y modelos de regresión de Cox.

Entre los 2 364 pacientes, 1 434 (61%) tenían angina (70% grado I y II según la clasificación del CCS), 506 (21%) síntomas equivalentes de angina y 424 (18%) eran asintomáticos. Hubo 1 602 pacientes en asignados a PCI (806 aleatorizados a tratamiento TMO y 796 a RCT), y 762 a CRM (385 aleatorizados a TMO y 377 a RCT). No se observaron diferencias significativas entre los grupos RCT y TMO en las categorías PCI y CRM.

Los pacientes del grupo CRM, a diferencia de los asignados a PCI tenían las siguientes características: eran más añosos, mayormente hombres, tenían valores de presión arterial más elevados, mayor tasa de infarto previo y de enfermedad de tres vasos, y mayor índice de riesgo miocárdico. Además se encontraban recibiendo más cantidad de betabloqueantes, tenían un menor índice de masa corporal, menos antecedentes de revascularización coronaria y recibían menos diuréticos y antiagregantes plaquetarios distintos del ácido acetilsalicílico. La fracción de eyección de los pacientes de los subgrupos PCI y CRM fue similar ($57.1 \pm 11.0\%$ contra $57.4 \pm 11.0\%$; $p = 0.6$). La media \pm desviación estándar (DE) de la presión arterial sistólica y diastólica se redujo en forma significativa, con valores de $131.7 \pm 20/74.5 \pm 11.2$ mm Hg, respectivamente, al ingreso, y de $125.4 \pm 15.7/70.3 \pm 10.6$ mm Hg a los 3 años de seguimiento ($p < 0.001$). El valor medio de la HbA_{1c} fue de $7.7 \pm 1.6\%$ al ingreso y de $7.3 \pm 1.3\%$ a los 3 años de seguimiento. Se observó un aumento en el índice de masa corporal desde el ingreso a los 3 años de seguimiento (31.7 ± 6.0 contra 32.1 ± 6.3 kg/m²). Los cambios en los factores de riesgo entre los grupos RCT y TMO a los 3 años fueron similares.

La tasa de tabaquismo bajó un 50% desde el año previo al ingreso del estudio hasta los 3 años de seguimiento ($p = 0.001$). Luego del primer año, más pacientes del grupo TMO agregaron medicación antianginosa. Desde el segundo hasta el quinto año de seguimiento, la cantidad de pacientes que recibían tratamiento con uno o más fármacos se mantuvo



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

estable en ambas ramas. En general, los pacientes del grupo RCT recibieron menos medicación antianginosa durante todo el seguimiento. Durante el primer año, 15% de los pacientes del grupo RCT y 24% del grupo TMO experimentaron empeoramiento de la angina ($p < 0.001$). Esta diferencia significativa se observó también el tercer año de seguimiento solamente. En el subgrupo PCI, un 18% de los pacientes del grupo RCT presentaron agravamiento de la angina durante el primer año de seguimiento, en comparación con 24% de los aleatorizados al tratamiento TMO ($p < 0.001$). Esta diferencia también resultó significativa al tercer año de seguimiento. Entre los asignado a CRM, el 8% de los pacientes del grupo RCT presentó empeoramiento de la angina durante el primer año de seguimiento, en comparación con 23% en el grupo TMO ($p < 0.001$), diferencia que se mantuvo por 4 años. En general, la estrategia RCT, en comparación con la TMO, redujo en forma significativa los episodios de empeoramiento de la angina, en el grupo PCI la reducción fue de un 22% ($p = 0.007$) y en el grupo CRM de 67% ($p < 0.0001$).

La ausencia de angina se evaluó en aquellos 1 434 pacientes que tenían angina en el período basal. Se observó un mayor porcentaje de ausencia de angina en pacientes del grupo RCT durante los 4 años del período de seguimiento. En el grupo CRM, los aleatorizados al grupo RCT tuvieron una mayor tasa de ausencia de angina durante los 5 años de seguimiento en comparación con los del grupo TMO. En el subgrupo PCI, la ausencia de angina fue significativamente mayor en el grupo RCT solamente durante el primer año de seguimiento.

El análisis de episodios nuevos de angina fue realizado en los 930 pacientes que no presentaron angina al ingreso. El grupo TMO tuvo una tasa acumulada significativamente mayor de nuevos episodios de angina en comparación con el grupo RCT a los 5 años (59% contra 46%; $p < 0.001$). En los pacientes asignados a CRM, el subgrupo RCT tuvo una tasa menor de nuevos episodios en comparación con el subgrupo TMO a los 5 años (35% frente a 61%; $p < 0.0001$). Sin embargo, en el subgrupo PCI, la menor tasa de nuevos casos en el grupo RCT alcanzó una significación estadística en el límite (50% contra 58%; $p = 0.053$).

En los 5 años de seguimiento, la revascularización posterior se realizó en 452 de los 1 191 pacientes (38%) del grupo TMO y en 240 de los 1 173 del grupo RCT (20,5%). Las razones principales para realizarse este procedimiento fueron la presencia de síndrome coronario agudo, angina grave, y agravamiento documentado de isquemia miocárdica. Durante los 5 años, la tasa acumulada de revascularización fue significativamente mayor en el grupo TMO en comparación con el RCT. La magnitud de la diferencia entre las estrategias RCT y TMO fue mayor en el estrato CRM en comparación con el PCI.

En el tercer año de seguimiento se observó en el grupo RCT, en comparación con el grupo TMO, algunas diferencias interesantes. La tasa de agravamiento de la angina fue del 8% frente a 13% ($p < 0.001$); la de ausencia de angina, 66% frente a 58% ($p = 0.003$); la de nuevos episodios de angina, 37% frente a 51% ($p = 0.001$); y la de revascularización coronaria posterior, de 18% frente a 33% ($p < 0.001$). En el análisis de subgrupos se observó un beneficio mayor en los criterios de valoración en aquellos pacientes del grupo RCT sin revascularización previa en comparación con los que tenían antecedentes de revascularización, y en el grupo RCT del estrato CRM el beneficio fue mayor para los que tenían enfermedad de tres vasos en comparación con los que tenían enfermedad de un solo vaso.

Los resultados en relación con la angina y la revascularización posterior no difirieron entre los aleatorizados a recibir agentes sensibilizadores de la insulina en comparación con los proveedores de insulina.

La estrategia RCT, en comparación con la TMO, se asoció con una menor tasa de empeoramiento de la angina, nuevos casos de angina y revascularización coronaria posterior, y con una mayor tasa de casos sin angina. Si bien el estudio BARI 2D no tuvo como objetivo comparar la PCI con la CRM, es importante destacar que los pacientes del estrato CRM eran de mayor riesgo que los del estrato PCI y que tuvieron un beneficio mayor en los cuatro criterios de valoración con la estrategia RCT en comparación con los del estrato PCI.

Durante el transcurso del estudio, el tratamiento médico logró una reducción de la glucemia, presión arterial, lípidos y tabaquismo en ambos grupos de tratamiento. Se registró un leve aumento en el peso. Los pacientes asignados a la estrategia RCT recibían menos medicación antiisquémica en comparación con los de la estrategia TMO.

Si bien un 70% de los pacientes se encontraban en clase I o II, eran de alto riesgo, con un riesgo de mortalidad a los 5 de años de 10.2% en el subgrupo PCI y de 16.4% en el CRM. La estrategia RCT se asoció con una mayor reducción en los casos de empeoramiento de angina, nuevos casos de angina y requerimiento de cirugía posterior.

En los estudios RITA-2 y COURAGE se ha demostrado previamente que realizar una PCI temprana en comparación con el tratamiento médico reduce los episodios de angina y de revascularización posterior, pero no han demostrado una disminución significativa en la mortalidad ni en la tasa de infarto. Los beneficios registrados en el estudio BARI 2D fueron menores y se mantuvieron por menos tiempo, en comparación con los observados en el estudio COURAGE. Esto puede deberse a que en el BARI 2D se incluyeron solamente pacientes diabéticos, y la diabetes es una patología que se asocia a una más rápida progresión de la enfermedad coronaria.

El mantenimiento en el tiempo de la reducción significativa en los cuatro criterios de valoración se logró a expensas de lo observado en el grupo RCT del estrato CRM. Si bien ya ha sido demostrado anteriormente en estudios previos que la CRM se relaciona con una mayor reducción de los episodios de angina en comparación con el tratamiento médico, la población incluida en esos estudios fue más sintomática y estaba formada por menos pacientes diabéticos. Además, la reducción sostenida en el tiempo del empeoramiento de los episodios de angina en la rama CRM fue congruente con la reducción del infarto de miocardio reportada previamente para la estrategia RCT en comparación con la TMO.

Sobre la base de lo hallado en el presente estudio, los autores consideran que si bien los pacientes sometidos a RCT del subgrupo CRM tuvieron reducción en los eventos cardíacos, la mortalidad no disminuyó. Dentro de este grupo, los pacientes con enfermedad de tres vasos se relacionaron con una mayor reducción de los síntomas y menor cantidad de cirugías de revascularización posterior, en comparación con los que tenían enfermedad de uno o dos vasos. Son entonces los pacientes con enfermedad de tres vasos los que se beneficiaron con una revascularización temprana. Para el resto de los pacientes, comenzar con un tratamiento médico y evaluar una revascularización posterior es la estrategia correcta que debe ser aplicada.

Según sus autores, el estudio demuestra que los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria estable, oligosintomáticos o asintomáticos, con isquemia miocárdica documentada, tuvieron menos episodios de angina y menos procedimientos de revascularización miocárdica posterior con la estrategia RCT en comparación con la TMO. Los pacientes que se encontraban en el subgrupo CRM y eran de mayor riesgo que los que los del subgrupo PCI, tuvieron mayores beneficios.

9 - Evalúan la Cirugía de Revascularización Miocárdica en los Pacientes con Insuficiencia Ventricular Izquierda

Velázquez E, Lee K, Rouleau J y colaboradores

New England Journal of Medicine 364(17):1607-1616, Abr 2011

En los países desarrollados, la enfermedad coronaria (EC) es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca; sin embargo, se desconoce cuál es el papel de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en estos pacientes. En la década de 1970 se realizaron los ensayos clínicos que avalan la indicación de la CRM para los sujetos con angina que lleva a la incapacidad; no obstante, los individuos con una fracción de eyección < 35% estaban excluidos de la muestra. En forma reciente, se observaron los beneficios que podría aportar la CRM a los sujetos con miocardiopatía isquémica, los cuales también son cuestionados. Los autores llevaron adelante el ensayo *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) con el objeto de examinar el papel de la cirugía cardíaca en el tratamiento de los pacientes con EC e insuficiencia cardíaca izquierda.

Los autores realizaron un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico que contó con la participación de instituciones de 26 países durante 5 años. Fueron incluidos los pacientes con EC con indicación de CRM y una fracción de eyección \leq 35%. Los pacientes fueron sometidos a tratamiento médico exclusivo si no sufrían estenosis de la coronaria izquierda \geq 50% de su lumen o de angina de clase funcional III o IV (según la *Canadian Cardiovascular Society*) a pesar del tratamiento. En el caso contrario, además, se les realizó una CRM. Si los pacientes presentaban acinesia o discinesia ventricular anterior izquierda, se les realizaba una reconstrucción ventricular durante la CRM. Los participantes fueron divididos en 3 grupos: en el grupo A los sujetos podían recibir tratamiento médico o CRM; en el grupo B, cualquiera de los 3 tratamientos, y en el grupo C, cualquiera de las 2 cirugías.

Se registraron las características demográficas y clínicas. El seguimiento se realizó al mes, cada 4 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. El criterio primario de valoración fue la tasa de mortalidad global. Los criterios secundarios fueron la tasa de internaciones y de mortalidad por causas cardiovasculares o de mortalidad por otras causas. Todas las comparaciones se hicieron sobre la base del análisis por intención de tratar. El análisis estadístico se hizo mediante el método de regresión de Cox. La tasa acumulada de complicaciones fue determinada mediante el método de Kaplan-Meier.

Se reclutaron 2 136 pacientes, de los cuales se empleó la información proveniente de 1 212 para este trabajo. Ambos grupos eran similares en cuanto a sus características clínicas y demográficas. El grupo de tratamiento médico reclutó 602 participantes y 610, el grupo sometido a CRM; de estos, el 91 % fueron intervenidos. Un 17% de los pacientes sometidos a tratamiento médico fueron intervenidos; en un 40% de los casos fue por la progresión de la sintomatología, 27% debido a una descompensación aguda, 28% debido a la decisión del participante o su familia y en el 5%, por decisión del médico. Fallecieron el 41% de los individuos del grupo sometido a tratamiento médico y el 36% de los sujetos operados, lo que no resultó estadísticamente significativo ($p = 0.12$). Un tercio de los pacientes no operados fallecieron de causa cardiovascular frente al 28% de los intervenidos, lo que fue estadísticamente significativo ($p = 0.05$). La mortalidad por cualquier otra causa o las internaciones por motivos cardiovasculares fueron significativamente superiores en el grupo sometido a tratamiento médico (68% frente a 58%, $p < 0.001$).

Los autores afirman que en el análisis por intención de tratar no hubo diferencias entre los 2 grupos en cuanto a la tasa de mortalidad; sin embargo, el grupo sometido a CRM presentó menores índices de internación y mortalidad por causas cardiovasculares o por otras causas, incluso en el análisis realizado sobre los casos quirúrgicos. Los autores aclaran que tuvieron que permitir que el 17% de los pacientes asignados al tratamiento médico y el 9% de los asignados a CRM fueran cruzados de grupo debido a las circunstancias clínicas, lo que pudo modificar el análisis de los casos por intención de tratar.

Señalan que la cirugía incrementa el riesgo de muerte debido al procedimiento, por lo que el número de fallecidos del grupo intervenido superó a los sujetos bajo tratamiento médico durante los 2 primeros años del ensayo. Los autores advierten las limitaciones de su trabajo. En primer lugar, se deberían tomar en forma cautelosa los resultados favorables de los criterios secundarios de valoración cuando los ensayos no detectan diferencias significativas en cuanto al criterio primario. En segundo lugar, consideran que este trabajo carece del poder estadístico o tiene un seguimiento breve como para valorar mejor la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares. Finalmente, aclaran que como se trata de un ensayo abierto, los resultados no fatales podrían haber sido influenciados por el conocimiento del médico acerca del tratamiento.

Los expertos creen que la falta de ensayos aleatorizados sobre estos pacientes restringen las decisiones terapéuticas sobre ellos. Asimismo, la información existente acerca de la realización de CRM en los sujetos con angina crónica estable ha desalentado la valoración diagnóstica o la terapéutica dirigida a las arterias coronarias en quienes padecen insuficiencia cardíaca.

Se recomienda evaluar el grado de irrigación del miocardio viable ya que esta condición permitiría la recuperación de éste gracias a la reperfusión. La valoración clínica y los estudios por imágenes permiten seleccionar los casos con mayores probabilidades de recuperación o en quienes no debería realizarse la CRM.

Los autores concluyen que con el ensayo STICH no verificaron diferencias significativas entre los 2 grupos terapéuticos en cuanto a la tasa de mortalidad. Sin embargo, en los pacientes sometidos a CRM comprobaron una menor tasa de internación o mortalidad por motivos cardiovasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122779

10 - La Combinación de Clopidogrel e Inhibidores de la Bomba de Protones no Afectaría la Capacidad Antiagregante del Clopidogrel

Tabassone S, Steg P, Danchin N

Circulation 123(5):474-482, Feb 2011

En la actualidad, el clopidogrel en la base del tratamiento antiagregante en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. Por otra parte, suele asociarse con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal. El clopidogrel requiere ser activado por el sistema de enzimático citocromo P450, incluyendo la isoenzima 2C19 (CYP2C19). Dado que muchos IBP se metabolizan o inhiben la CYP2C19 existe la posibilidad de interacciones farmacológicas que alteren la respuesta antiagregante y la

eficacia clínica del clopidogrel; los IBP pueden además afectar su absorción por la modificación del pH gástrico.

Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos recientes indicaron que la coadministración de clopidogrel y omeprazol, el inhibidor más potente de CYP2C19, disminuye el efecto antiagregante del clopidogrel; sin embargo, otros trabajos señalaron que el pantoprazol, un inhibidor menos potente, no tendría este efecto. Los resultados de los estudios clínicos referidos al uso concomitante de ambos fármacos han sido contradictorios. Esto implica la necesidad de una investigación amplia sobre la eficacia real de la combinación de clopidogrel e IBP.

El *French Registry of Acute-ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction* (FAST-MI) recolectó datos acerca del tratamiento y la evolución de pacientes internados en unidades de cuidados intensivos que recibieron clopidogrel, IBP, ambos o ninguno, para evaluar el impacto de los IBP sobre la eficacia de clopidogrel en relación con los polimorfismos genéticos del CYP2C19.

Los criterios de elegibilidad para este análisis del FAST-MI fueron edad > 18 años, internación en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico definitivo de infarto agudo de miocardio (IAM) con síntomas en las 48 horas previas. El diagnóstico dependía de niveles elevados de troponina, creatina quinasa o creatina quinasa-MB, a más del doble del límite superior normal, y al menos una de las siguientes condiciones: síntomas compatibles con IAM, aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (> 0.04 s) o persistencia de elevación o depresión del segmento ST > 0.1 mV.

Los datos individuales se recolectaron a partir de bases de datos computarizadas. Se registraron las características demográficas y clínicas, el tratamiento recibido, los eventos clínicos y la supervivencia, a lo largo de las 48 horas siguientes, durante la estadía hospitalaria y al alta. Los análisis se efectuaron con los pacientes que nunca habían recibido previamente clopidogrel ni IBP.

Las variables continuas se describieron como promedios \pm desviaciones estándar, y las categóricas, como frecuencias absolutas y porcentajes.

Los eventos acumulados en un año en los pacientes tratados con IBP (los que recibieron IBP dentro de las 48 horas y al alta) se compararon con aquellos que no los recibieron. Los pacientes que fallecieron durante el evento índice se clasificaron como tratados con IBP o no. Se efectuó un análisis de sensibilidad sobre la población de sobrevivientes en el cual se incluyeron los medicamentos indicados al alta (aspirina, betabloqueantes [BB], inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y estatinas).

También se realizaron análisis de propensión para comparar los pacientes con posibilidades similares de recibir IBP. Finalmente, se analizó el impacto del tipo de IBP utilizado y los polimorfismos genéticos del CYP2C19. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

El FAST-MI incluyó los datos de 3 670 pacientes en 233 centros franceses, de los que 2 744 nunca habían recibido clopidogrel ni IBP antes de su internación. Entre estos, 2 353 recibieron clopidogrel dentro de las 48 horas del evento. Si bien inicialmente hubo diferencias entre los grupos con IBP y sin IBP, luego de los análisis de propensión, éstas se atenuaron.

El uso de IBP no se asoció con ningún tipo de riesgo de eventos isquémicos durante la internación. En los tratados con clopidogrel, los *odds ratios* (OR) para mortalidad, reinfarcto o accidente cerebrovascular (ACV) fueron de 0.90 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.60-1.35) en los tratados con IBP respecto de quienes no los recibieron. El tratamiento continuado con IBP no resultó un predictor independiente de la supervivencia global al año en los tratados con clopidogrel

(*hazard ratio* [HR], 0.97; IC 95%: 0.87-1.08) o de la aparición de IAM, ACV o muerte al año (HR, 0.98; IC 95%: 0.90-1.08). Al restringir los análisis a los sobrevivientes de la internación, no se observó un aumento significativo del riesgo en relación con el uso de IBP (HR, 0.97; IC 95%: 0.67-1.41; $p = 0.89$; HR, 1.06; IC 95%: 0.78-1.43; $p = 0.70$ para la mortalidad al año y para la aparición de IAM, ACV o muerte al año, respectivamente). Igualmente, no hubo diferencias respecto de lo hallado en la población total.

No se detectaron diferencias entre los resultados de los tratados con IBP y los que no los recibieron, aunque los análisis fueron limitados por la cantidad relativamente pequeña de eventos.

Entre los sobrevivientes a la internación que mantuvieron el tratamiento con IBP, tampoco hubo diferencias en los eventos ocurridos dentro del año; sin embargo, en términos absolutos hubo mayor porcentaje de eventos en los que recibieron pantoprazol respecto de otros IBP.

Los eventos ocurridos durante la internación resultaron semejantes en los análisis de propensión. De forma similar, en los sobrevivientes a la internación que fueron dados de alta con clopidogrel no se vieron diferencias significativas en la aparición al año de ACV, IAM o muerte entre los tratados con IBP y quienes no los recibieron. (HR, 1.24; IC 95%: 0.87-1.78; $p = 0.24$). La mortalidad al año tampoco mostró diferencias significativas en relación con el uso de IBP (HR, 1.15; IC 95%: 0.73-1.83; $p = 0.54$).

No se vieron diferencias en términos de incidencia de hemorragias o necesidad de transfusiones en los distintos grupos analizados, independientemente del agregado de clopidogrel dentro de las 48 horas del evento. Tampoco hubo diferencias entre los sobrevivientes a la internación tratados con IBP ($n = 10$) o no ($n = 6$) (HR ajustado, 1.06; IC 95%: 0.75-1.53; $p = 0.71$).

De los 2 353 pacientes incluidos en el análisis que recibieron clopidogrel dentro de las 48 horas de su internación, 1 579 (67%) suministraron una muestra para el banco de ADN. En los pacientes sin variantes alélicas del CYP2C19 se registraron eventos durante la internación en el 3.6% de los que recibieron IBP y en el 5.4% de los que no; en los portadores de una variante, en el 3.5% y 4.9% respectivamente; y en los portadores de dos, en el 12% y 5.3%, en igual orden. Luego del alta de internación la frecuencia de mortalidad, IAM o ACV al año no difirió significativamente en relación con el uso de IBP, independientemente del genotipo. En aquellos sin variantes alélicas, las tasas de eventos al año fueron de 9.2% en los tratados con IBP y de 8.5% en quienes no los recibieron (HR ajustados, 1.13; IC 95%: 0.74-1.74); en los portadores de una variante, de 5.8% y 6.4%, respectivamente (HR ajustados, 1.02; IC 95%: 0.44-2.40); y en los portadores de dos, de 6.7% y 15.8% (HR ajustados, 0.25; IC 95%: 0.02-3.58).

En los análisis de propensión para eventos intrahospitalarios, 1 015 pacientes (67%) aportaron muestras para ADN. Entre aquellos con CYP2C19 nativo, la mortalidad intrahospitalaria, el reinfarcto o el ACV se observó en el 4% de los tratados con IBP y en el 5.6% de los no tratados con IBP (OR, 0.70; IC 95%: 0.35-1.4; $p = 0.31$); en los portadores de una variante, en el 1.4% y 4.8%, respectivamente (OR, 0.29; IC 95%: 0.06-1.44; $p = 0.13$); y en los portadores de dos, en el 9.1% y 5.6% (OR, 1.70; IC 95%: 0.10-30.3; $p = 0.72$). Entre los sobrevivientes a la internación, 973 pacientes (69%) aportaron muestras para ADN. La frecuencia de IAM, ACV o muerte al año fue de 8.4% en los portadores de CYP2C19 nativo (10.2% en los tratados con IBP y 6.5% en los no tratados con IBP; HR, 1.61; IC 95%: 0.96-2.72), de 7% en los portadores de una variante alélica (5.9% y 8.1%; HR, 0.68; IC 95%: 0.26-1.79) y de 16% en los portadores de dos variantes (11.% y 18.8%; HR, 0.55; IC 95%: 0.06-5.30).

En general, no se detectaron interacciones significativas entre el genotipo y el impacto del IBP sobre los eventos isquémicos intrahospitalarios y al año ($p = 0.57$ y $p = 0.64$, respectivamente).

En el registro del FAST-MI de pacientes internados con diagnóstico definitivo de IAM, el uso de un IBP no se asoció con un aumento significativo del riesgo de mortalidad intrahospitalaria, mortalidad al año, o hemorragias intrahospitalarias en los pacientes tratados con clopidogrel; tampoco afectó la frecuencia de IAM o ACV al año. No se detectaron riesgos elevados asociados con el uso de IBP y la cantidad de eventos resultó incluso menor en la mayoría de los casos. Los hallazgos no se modificaron con los ajustes por factores de confusión o en los análisis de propensión. No se identificó una relación significativa entre el genotipo del CYP2C19 y el uso de IBP con los resultados clínicos, aunque hubo mayor número de eventos isquémicos intrahospitalarios en los pacientes tratados con IBP portadores de dos variantes alélicas.

El uso de IBP tampoco mostró una asociación significativa con mayores tasas de hemorragias o requerimientos de transfusión.

Las ventajas del análisis presentado consisten en que los datos proceden del ámbito real, se incluyeron IBP individuales y se efectuaron ajustes por factores de confusión y se contemplaron los polimorfismos del CYP2C19. Los hallazgos coinciden con los provenientes de estudios aleatorizados y controlados anteriores, como el *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38* (TRITON-TIMI 38), que comparó clopidogrel con prasugrel en más de 13 000 pacientes con SCA; el *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO), que comparó clopidogrel con ticagrelor en 18 624 pacientes con SCA; y el más reciente, *Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events* (COGENT-1) que comparó clopidogrel, omeprazol y aspirina con clopidogrel y aspirina en pacientes con IAM con elevación del segmento ST o sin ella, o colocación de *stent* coronario reciente. Por el contrario, existen estudios que señalaron un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel e IBP, pero estos incluyeron poblaciones más pequeñas, más heterogéneas y no contemplaron la influencia de los polimorfismos del CYP2C19.

La falta de un impacto clínico de los IBP sobre los efectos del clopidogrel en principio parece contradictoria. Es posible que la disminución del efecto antiagregante sea insuficiente para manifestarse clínicamente o que factores de confusión alteren los resultados. También hay variaciones en función de los métodos usados para determinar la actividad plaquetaria. Esto destaca la importancia de no usar sustitutos de resultados clínicos, especialmente en poblaciones con comorbilidades múltiples.

No parece haber mayor riesgo de eventos cardiovasculares o de mortalidad con el uso concomitante de clopidogrel e IBP en pacientes con CYP2C19 nativo. Si bien las diferencias en los portadores de variantes alélicas no fueron significativas, hubo mayor cantidad de eventos isquémicos intrahospitalarios en los tratados con IBP, aunque no puede descartarse un efecto de las variantes del CYP2C19.

Como limitaciones se menciona que el análisis presentado no constituye un estudio aleatorizado y controlado, las limitaciones inherentes a los trabajos de observación, la posibilidad de que existan factores de confusión no identificados o la falta de datos clínicos. El análisis de subgrupos individuales no tuvo el poder estadístico de detectar diferencias entre distintos IBP. De hecho, se desconoce el IBP usado luego del alta. Los análisis de ADN sólo se efectuaron en una parte de la población, perteneciente a centros franceses.

Los resultados indican la falta de interacciones clínicamente relevantes entre el uso de IBP y clopidogrel. Los IBP no se asociaron con mayor riesgo de eventos cardiovasculares o mortalidad. No se justificaría evitar los IBP en pacientes tratados con clopidogrel en presencia de un riesgo elevado de hemorragia gastrointestinal, especialmente en ausencia de variantes alélicas del CYP2C19. Se necesitan más estudios para confirmar los hallazgos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/121290

11 - El Sexo Femenino no Constituye un Factor Predictivo Independiente de Mortalidad luego de una Intervención Coronaria Percutánea

Kovacic J, Mehran R, Kini A y colaboradores

Catheterization and Cardiovascular Interventions,
Nov 2011

Las mujeres que son sometidas a una intervención coronaria percutánea (ICP) presentan un mayor número de enfermedades concomitantes y de factores pronósticos desfavorables que los hombres. Sin embargo, el sexo femenino no representa un factor predictivo independiente de mortalidad luego de una ICP.

Desde la década de 1970, el sexo femenino ha sido considerado como factor predictivo de resultados desfavorables luego de la revascularización coronaria. Varios estudios que investigaron las diferencias de sexo en los resultados de la ICP informaron que las mujeres presentan menos éxito con el procedimiento y una tasa más alta de mortalidad a largo plazo. No obstante, otros estudios han postulado que el sexo no sería un factor predictivo independiente si los resultados son ajustados por distintos factores de confusión.

Los avances en la técnica de la ICP y en la terapia farmacológica concomitante han contribuido a mejorar los resultados en todos los pacientes de alto riesgo, incluyendo las mujeres. Sin embargo, la desigualdad de resultados entre ambos sexos parece deberse a motivos más complejos que la simple evolución farmacológica y de procedimientos.

En este contexto, se decidió investigar los resultados de una amplia cohorte de pacientes de diversas etnias que fueron sometidos a una ICP con el fin de evaluar la disparidad por sexo. Con este objetivo, se seleccionaron 13 752 pacientes, de los cuales 4 761 (34.6%) eran mujeres. Todos ellos habían sido sometidos a una ICP entre abril de 2003 y abril de 2009, y se contaba con información completa sobre su seguimiento. El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa a los 12 meses del procedimiento. Como criterio secundario se consideró la mortalidad de causa cardíaca.

Según los resultados del estudio, existían numerosas diferencias entre hombres y mujeres en la información demográfica de base. Algunos factores identificados como de mal pronóstico para los hombres resultaron ser más prevalentes en las mujeres. Asimismo, la sintomatología de presentación resultó ser de mayor gravedad e inestabilidad en las mujeres que en los hombres.

Los resultados no ajustados arrojaron tasas mayores de mortalidad a los 30 días para el sexo femenino en comparación con el masculino. Estos resultados se mantuvieron constantes durante el período de seguimiento y hasta los tres años posteriores a la ICP. El análisis de variables únicas identificó el

sexo femenino como factor predictivo para mortalidad por cualquier causa luego de un año de la ICP. Sin embargo, al realizar el análisis de variables múltiples, el sexo no resultó ser un factor predictivo independiente. Para validar este hallazgo se llevó a cabo un modelo ajustado por propensión, en el cual tampoco se encontraron diferencias entre hombres y mujeres.

Los autores postulan que las diferencias entre ambos sexos en muchos factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades serían responsables de los resultados no ajustados obtenidos en las mujeres luego de la ICP; entre estos, se incluye un menor diámetro arterial, diferencias hormonales, presentación atípica, disfunción microvascular, diferencias en la morfología de la placa, etc. Además, las mujeres presentaron una mayor proporción de factores de mal pronóstico, tales como mayor edad, síndrome coronario inestable y mayor incidencia de hipertensión, diabetes, insuficiencia renal o enfermedad vascular periférica. Sin embargo, a pesar de estas numerosas diferencias, los resultados clínicos ajustados resultaron comparables en hombres y mujeres.

Asimismo, como fortalezas del ensayo se destacan el gran tamaño de la muestra, la metodología estadística y la heterogeneidad étnica de la población estudiada, así como el uso de endoprótesis vasculares liberadoras de fármacos, lo que hace que los resultados sean aplicables al tratamiento actual. Asimismo, también se reconocen algunas limitaciones (estudio prospectivo, de un solo centro, no aleatorizado).

En conclusión, en el presente estudio las pacientes de sexo femenino sometidas a ICP presentaron un mayor número de comorbilidades y factores de pronóstico desfavorable en comparación con los hombres. No obstante, el análisis ajustado de los resultados concluyó que el sexo femenino puede ser un marcador, pero no constituye un factor predictivo independiente para mortalidad luego de una ICP.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/data/insiiic.php/126448

12 - Beneficios de la Inversión del Remodelado Cardíaco sobre el Riesgo de Taquiarritmias Ventriculares Graves

Barsheshet A, Wang P, Goldenberg I y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology
57(24):2416-2423, Jun 2011

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) se asocia con la reducción de las tasas de mortalidad y de internación por insuficiencia cardíaca en sujetos seleccionados. Sin embargo, se dispone de escasa información acerca de su efecto sobre el riesgo de taquiarritmias potencialmente mortales. En diversos estudios se ha informado de una reducción en el riesgo de estas arritmias como consecuencia de la disminución de los volúmenes del ventrículo izquierdo (VI) en sujetos tratados con TRC. Sin embargo, en otros ensayos se ha señalado que la activación del epicardio del VI como consecuencia de la TRC podría provocar prolongación del intervalo QT con mayor predisposición a las arritmias ventriculares.

En el presente análisis, se presentan los resultados de la evaluación de la asociación entre los efectos de la TRC sobre el remodelado cardíaco con el uso de equipos con capacidad de desfibrilación (TRC-D) y el riesgo de taquiarritmias ventriculares después de un año de la colocación del dispositivo.

En el estudio MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy*) participaron 1 820 enfermos con miocardiopatía de

causa isquémica o de otro origen, con una fracción de eyección menor del 30% y una duración del complejo QRS > 130 ms. Estos individuos se dividieron de modo aleatorio para la colocación de ya sea de un TRC-D o bien de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) en una proporción de 3:2. Se llevó a cabo una evaluación por ecocardiografía antes de la implantación del dispositivo (n = 1 809) y luego de un año del procedimiento (626 sujetos con CDI y 752 individuos con TRC-D). El grupo de análisis del presente ensayo se conformó con los 1 372 participantes en los que se dispuso de ecocardiogramas apareados.

Los dispositivos se encontraban programados con un umbral de taquicardia ventricular (TV) de 180 latidos/minuto y un nivel para la fibrilación ventricular (FV) de 250 latidos/minuto, con respectivos niveles de detección de 2.5 y 1.0 segundos. Se definió como aleteo ventricular (AV) una taquicardia monomorfa con un ritmo superior a los 250 latidos/minuto. Sólo se consideraron en el análisis las descargas inducidas por estos dispositivos que fueron apropiadas para las arritmias descritas.

Se consideró como respuesta ecocardiográfica el porcentaje de reducción del volumen de fin de sístole del VI (VFS-VI). Se definió a los pacientes con TRC-D como individuos con alta respuesta (AR) al tratamiento si presentaban una disminución del VFS \geq 25% después de un año. El criterio principal de valoración consistió en la primera detección de una terapia de FV, TV o AV inducida por el CDI después de la confirmación de la respuesta ecocardiográfica. Entre los criterios secundarios se mencionan la respuesta adecuada del CDI para una arritmia ventricular o la mortalidad, la aparición de FV o AV, la incidencia individual de cada una de las arritmias y la primera descarga adecuada de los CDI.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con la inclusión de las covariables predictivas del criterio principal de valoración que se encontraban distribuidas en forma asimétrica entre los distintos grupos de tratamiento. Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$ en dos dimensiones.

De los 1 372 participantes del análisis, 623 conformaron el grupo de tratamiento con CDI, 529 utilizaron TRC-D y tuvieron AR al tratamiento y otros 220 emplearon TRC-D con baja respuesta (menos del 25% de disminución del VFS del VI). La mayor parte de las características clínicas y demográficas fueron similares en los tres subgrupos. Se observó que los sujetos con TRC-D y AR se caracterizaron por una mayor reducción de la masa y del volumen de fin de diástole del VI en comparación con los individuos con baja respuesta. En este contexto, sólo el 4.8% de los individuos con un CDI presentaron una disminución del VFS del VI superior al 25%.

La mediana del período de seguimiento posterior a una taquiarritmia ventricular después de la realización del ecocardiograma de control fue de 1.24 años. El 4% de los participantes (n = 55) falleció durante el seguimiento, mientras que el 13% (n = 184) recibió tratamiento apropiado de una taquiarritmia por parte del dispositivo, como consecuencia de TV (n = 170), FV (n = 29), AV (n = 16) o FV/AV (n = 38). En un modelo de curvas de Kaplan-Meier se comprobó que la probabilidad acumulativa de una primera taquiarritmia en los 2 años posteriores a la evaluación de la respuesta ecocardiográfica fue más elevada entre los sujetos con TRC-D y baja respuesta, mientras que se consideró intermedia para los individuos con CDI y menor en individuos con TRC-D y AR (28%, 21% y 12%, respectivamente; $p < 0.001$). Del mismo modo, la probabilidad acumulativa de una taquiarritmia o de mortalidad, así como de la aparición individual de TV o FV/AV fue significativamente mayor entre los pacientes con baja respuesta y resultó significativamente menor en los enfermos con TRC-D y AR.

La aplicación de un modelo de análisis multivariado permitió confirmar que los participantes de TRC-D y AR presentaban una reducción significativa del riesgo de taquiarritmias lentificadas en comparación con los pacientes con CDI, mientras que este riesgo no difería significativamente entre los individuos con TRC-D y baja respuesta o los pacientes con CDI. Al comparar a los enfermos con TRC-D, se reconoció un riesgo significativamente menor de taquiarritmias entre los participantes con AR y aquellos con baja respuesta ($p < 0.001$). Se observaron resultados similares en términos de otros criterios de valoración, como las taquiarritmias y la mortalidad y la incidencia individual de TV o FV/AV.

Se destaca que los individuos con TRC-D y AR se caracterizaron por un riesgo acumulativo significativamente más reducido de recibir una descarga terapéutica adecuada durante 2 años en comparación con los individuos con baja respuesta o con quienes fueron tratados con CDI (5%, 14% y 12%, en el mismo orden; $p < 0.001$). Estos resultados se confirmaron mediante análisis multivariado. Además, entre los pacientes con TRC-D, se corroboró una asociación directa entre la mejoría del VFS del VI durante el primer año y la reducción del riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales. En este análisis, por cada descenso del 10% en el VFS se comprobó una reducción significativa del 20% en el riesgo de taquiarritmias, una disminución del 21% en la probabilidad de taquiarritmias o mortalidad y una reducción del 25% en el riesgo ajustado de FV/AV.

Por otra parte, se verificó una relación inversa entre cada decil del VFS del VI y la probabilidad acumulativa de taquiarritmias ventriculares durante los primeros 18 meses posteriores al control por ecocardiografía. En este contexto, la optimización de otros parámetros del remodelado se correlacionó con la reducción del riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales.

De acuerdo con los expertos, en el presente análisis se demostró una relación directa entre la magnitud de la respuesta ecocardiográfica a la TRC y la reducción del riesgo posterior de taquiarritmias ventriculares en sujetos con disfunción del VI y síntomas leves. La presencia de AR a la TRC-D se vinculó con la disminución significativa del riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente letales. Sin embargo, no se verificaron diferencias significativas en este riesgo entre los sujetos con CDI y aquellos con TRC-D y baja respuesta. En consecuencia, los investigadores postulan que el proceso de inversión del remodelado cardíaco inducido por la TRC se asocia con estabilidad mecánica y eléctrica del VI, con menor riesgo de insuficiencia cardíaca y de arritmias en sujetos con AR determinada por ecocardiografía.

En distintos estudios previos, con un número reducido de participantes, se describió una disminución de la probabilidad acumulativa de taquiarritmias en los sujetos con TRC-D en comparación con los individuos que utilizaban un CDI. En el presente análisis de datos de un ensayo multicéntrico con gran cantidad de pacientes se evaluó la asociación entre la inversión del remodelado inducido por la TRC y el riesgo posterior de arritmias ventriculares durante un período prolongado de seguimiento. En ese lapso, se señaló que la reducción incremental del 10% en el VFS del VI mediante la TRC-D se asociaba en forma independiente con un descenso del 20% en el riesgo de taquiarritmias ventriculares.

En algunos informes publicados con anterioridad se había señalado que la TRC podría inducir arritmogénesis ventricular al modificar la secuencia normal de activación y prolongar el intervalo QT. Se especula que la TRC se asocia con dos efectos opuestos, ya que la acción dominante consiste en la inducción de inversión del remodelado con menor riesgo de arritmia, pero, en un subgrupo de enfermos, la TRC podría ser arritmógena, dadas las alteraciones de la repolarización. No

obstante, la magnitud de la inversión del remodelado se correlacionó con la reducción del riesgo de arritmias ventriculares, en términos de las diferentes variables ecocardiográficas (masa y VFS del VI, incremento de la fracción de eyección).

Se destaca que la TRC se asocia con la reducción de la probabilidad de insuficiencia cardíaca y de los índices de mortalidad, con mejoría de los parámetros del tamaño del VI en sujetos con síntomas leves, una fracción de eyección $\leq 30\%$ y un complejo QRS de duración prolongada. Los efectos de inversión del remodelado coinciden con la disminución en el criterio de valoración de mortalidad y eventos de insuficiencia cardíaca. Los autores consideran que los resultados expuestos permiten ampliar estas observaciones para demostrar una reducción significativa del riesgo de arritmias ventriculares potencialmente letales, por lo cual la inversión del remodelado tendría efectos beneficiosos tanto sobre la insuficiencia cardíaca como sobre la probabilidad de estas arritmias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123878

13 - Analizan el Efecto de la Ivabradina sobre el Remodelado y la Función del Ventrículo Izquierdo en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Tardif J, O'Meara E, Swedberg K y colaboradores

European Heart Journal 32(20):2507-2515, Oct 2011

En los enfermos con insuficiencia cardíaca (IC), el remodelado del corazón es un hallazgo fisiopatológico característico y un factor predictivo pronóstico. El agrandamiento del ventrículo izquierdo (VI) se asocia con un mayor riesgo de eventos cardíacos mientras que la reducción de la fracción de eyección del VI predice fuertemente la evolución cardiovascular y la mortalidad global. La utilidad de los betabloqueantes, de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de la terapia de resincronización cardíaca posiblemente esté vinculada con el efecto beneficioso que dichas estrategias ejercen sobre el remodelado del corazón. La ivabradina es un fármaco que reduce la frecuencia cardíaca al inhibir en forma específica la corriente I_f en el nódulo sinusal.

En el estudio *Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial* (SHIFT), el agregado de ivabradina al tratamiento convencional de la IC se asoció con una reducción del riesgo del 18% en el criterio combinado de valoración que incluyó la muerte cardiovascular o la internación por agravamiento de la IC ($p < 0.0001$). En el presente subestudio del SHIFT, los autores analizaron los efectos ecocardiográficos del fármaco, respecto del placebo, sobre el remodelado y la función del VI en pacientes con IC.

El SHIFT fue una investigación aleatorizada, a doble ciego, controlada con placebo, multicéntrica y de grupos paralelos que abarcó 6 505 hombres y mujeres con IC crónica moderada a grave y disfunción sistólica del VI (fracción de eyección $\leq 35\%$). En el momento del reclutamiento, los pacientes debían presentar ritmo sinusal y una frecuencia cardíaca en reposo de por lo menos 70 latidos por minuto en el electrocardiograma de 12 derivaciones. Además, debían haber estado clínicamente estables en las cuatro semanas previas como mínimo y debían haber sido internados por agravamiento de la IC en el año anterior al estudio. Todos los participantes recibían terapia convencional para la IC, incluso betabloqueantes. Después de

un período basal de dos semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o ivabradina en dosis de 5 mg dos veces por día. En la asignación al grupo de terapia se tuvo en cuenta la utilización de betabloqueantes y el país. En los controles de los días 14 y 28 y, posteriormente, cada 4 meses la dosis de la ivabradina pudo aumentarse a 7.5 mg dos veces por día o reducirse a 2.5 mg dos veces por día, según la frecuencia cardíaca en reposo y la tolerabilidad.

El subestudio ecocardiográfico del SHIFT (SHIFT-eco) se llevó a cabo en 89 centros de 21 países que participaron en la investigación principal. El criterio principal de valoración del SHIFT-eco fue el cambio en el índice del volumen de fin de sístole del VI (*LV end-systolic volume index* [LVESVI]) desde el inicio hasta el octavo mes. Los parámetros secundarios de análisis incluyeron el índice del volumen de fin de diástole del VI (*LV end-diastolic volume index* [LVEDVI]), los volúmenes de fin de sístole y de fin de diástole del VI (*LV end-systolic* y *LV end-diastolic volumes* [LVESV y LVEDV, respectivamente]) y la fracción de eyección del VI. Otras variables de análisis incluyeron el índice de volumen de fin de sístole de la aurícula izquierda, la gravedad de la disfunción diastólica (valorada con estudio Doppler), la magnitud de la regurgitación mitral, el índice de rendimiento del miocardio del ventrículo derecho y la velocidad máxima de la onda s del ventrículo derecho.

En las dos semanas previas al inicio del estudio y al octavo mes de tratamiento, el mismo profesional realizó los ecocardiogramas, con el mismo equipo. Se efectuó ecocardiografía transtorácica y estudio Doppler tisular. Los resultados fueron interpretados en forma centralizada en el *Montreal Heart Institute*; todas las mediciones siguieron las pautas sugeridas por la *American Society of Echocardiography* (ASE) y la *European Association of Echocardiography*. Cada valoración se calculó en al menos tres ciclos consecutivos (o en cinco, en los enfermos con fibrilación auricular). Cada registro se clasificó según la calidad de resolución del borde endocárdico del VI: grado 1 y 2, aceptables; grado 3, mala calidad e inaceptables, motivo por el cual se excluyeron del análisis para los volúmenes ventriculares. La superioridad de la ivabradina respecto del placebo en el LVESVI se analizó con pruebas de la *t* de Student.

Las modificaciones en la variable primaria y en los criterios secundarios de valoración se compararon entre los grupos de tratamiento con análisis de covarianza con ajuste según la utilización basal de betabloqueantes, el país y los registros iniciales. El efecto del tratamiento se estimó con modelos ajustados de los cuadrados mínimos. Las modificaciones en el LVESVI y en la fracción de eyección del VI desde el inicio hasta el octavo mes se clasificaron en tres grupos: mejoría, ausencia de cambios y agravamiento. El porcentaje de enfermos con mejoría en cada uno de los grupos de tratamiento se comparó con pruebas de *chi* cuadrado. Se determinaron las relaciones entre los parámetros ecocardiográficos basales, la variable combinada de análisis del estudio SHIFT y cada uno de los integrantes. Los modelos de Cox consideraron la edad, la clase funcional (*New York Heart Association* [NYHA]), la frecuencia cardíaca, la etiología de la miocardiopatía, la presión arterial sistólica, el índice estimado de filtración glomerular y la ingesta de betabloqueantes. El tiempo hasta los eventos se valoró según el LVESVI basal con curvas de Kaplan-Meier.

Un total de 611 enfermos integró la población del SHIFT-eco; 304 de ellos recibieron ivabradina y 307 fueron medicados con placebo. La muestra final de análisis abarcó 411 enfermos (67% de los participantes reclutados; 208 tratados con ivabradina y 203 con placebo). Las características de los participantes del SHIFT-eco fueron similares a las del trabajo original. Los pacientes tenían 59.7 años en promedio y el 81% era de sexo masculino. El 91% era de raza blanca. La frecuencia cardíaca basal promedio en reposo fue de

78.6 ± 9.1 latidos por minuto y el 66% de los enfermos tenía IC de etiología isquémica. La mayor parte de los enfermos presentaba IC clase II y III. El 92% estaba tratado con betabloqueantes y el 94% recibía un antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El carvedilol, el bisoprolol y el succinato de metoprolol fueron los betabloqueantes más utilizados.

El antecedente de hipertensión fue menos frecuente entre los enfermos del SHIFT-eco respecto de los participantes del SHIFT (59% en comparación con 66%), mientras que los antagonistas de la aldosterona fueron utilizados con mayor frecuencia por los sujetos del SHIFT-eco (72% respecto de 60%).

La mediana de la duración del tratamiento fue de 8.1 meses, mientras que la mediana del seguimiento después del ecocardiograma del octavo mes fue de 16.1 meses. La dosis promedio de la ivabradina durante el estudio fue de 6.0 ± 1.6 mg dos veces por día. La frecuencia cardíaca se redujo en 14.7 ± 11.4 latidos por minuto en el grupo de la ivabradina, a 63.5 ± 9.5 latidos por minuto al octavo mes en comparación con un descenso de 5.8 ± 10.8 latidos por minuto y una frecuencia de 72.2 ± 12.4 latidos por minuto en el grupo placebo.

El LVESVI basal promedio fue similar en los pacientes asignados a la ivabradina y al placebo (65.2 ± 29.1 y 63.6 ± 30.1 ml/m², respectivamente). El tratamiento con ivabradina durante 8 meses se asoció con una reducción significativa del LVESVI respecto del placebo (-7.0 ± 16.3 ml/m² en comparación con -0.9 ± 17.1 ml/m²; *p* < 0.001). Un mayor número de enfermos tratados con ivabradina presentó una reducción del 15% o más en el LVESVI (38% en el grupo activo y 25% en el grupo control; *p* = 0.005). La mejoría del LVESVI asociada con la ivabradina fue similar en todos los subgrupos de enfermos especificados de antemano, según la etiología isquémica o no isquémica de la IC; según la dosis de los betabloqueantes y según la fracción de eyección del VI (por encima o por debajo del 32%).

Los criterios secundarios de valoración al inicio fueron similares en los dos grupos. Se comprobaron mejorías significativas a los ocho meses en los enfermos tratados con ivabradina, respecto de los individuos del grupo placebo, en el LVEDVI (*p* = 0.002), en el LVESV (*p* < 0.001), en el LVEDV (*p* = 0.001) y en la fracción de eyección del VI (*p* < 0.001). La fracción de eyección ventricular aumentó en un 2.4 ± 7.7% en el grupo de la ivabradina pero no se modificó en el grupo placebo. El 36% de los enfermos tratados con ivabradina presentó un aumento del 5% o mayor de la fracción de eyección del VI en comparación con el 23% entre los sujetos del grupo control (*p* = 0.003).

Los criterios terciarios de análisis sólo se pudieron determinar en una minoría de pacientes. No se registraron cambios significativos en el índice del volumen de fin de sístole de la aurícula izquierda ni en el rendimiento del miocardio del ventrículo derecho en ninguno de los grupos; en cambio, la velocidad máxima de la onda s del ventrículo derecho aumentó en el transcurso de los ocho meses en el grupo activo y disminuyó en el grupo control.

En 351 enfermos se pudo valorar la regurgitación mitral al inicio y a los ocho meses. La regurgitación mejoró en al menos un grado en el 10% de los enfermos del grupo tratado con ivabradina y en el 8% de los sujetos del grupo placebo (*p* = 0.47). El 22% y el 10% de los pacientes, respectivamente, presentaron una mejoría de por lo menos un grado en la función diastólica del ventrículo izquierdo a lo largo del estudio (*p* = 0.02).

En un paso posterior destinado a conocer la influencia de los valores ecocardiográficos basales que reflejan la función sistólica del ventrículo izquierdo, los enfermos asignados al placebo se dividieron en tres grupos según la mediana del

LVESVI basal (59 ml/m²). De esta forma se observó que la incidencia del criterio primario de valoración del SHIFT fue significativamente mayor en los enfermos con valores más altos (*hazard ratio* [HR]: 1.62; $p = 0.04$). El aumento del riesgo fue atribuible al incremento en los dos componentes de la variable: internación por agravamiento de la IC (HR: 1.80; $p = 0.03$) y mortalidad cardiovascular (HR: 1.56; $p = 0.21$). Cuando los sujetos del grupo placebo se clasificaron según la mediana del LVEDVI basal (85 ml/m²) o la mediana de la fracción de eyección del VI basal (31 %) se obtuvieron los mismos resultados; en este último caso, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Durante el SHIFT-eco se registraron 102 eventos (81 internaciones por agravamiento de la IC y 21 fallecimientos por eventos cardiovasculares); 63 de ellos ocurrieron después de los ocho meses. Debido al escaso número de eventos no fue posible el análisis estadístico por grupos de tratamiento. Aun así, los enfermos de ambos grupos se clasificaron según el cambio en el LVESVI (por terciles) y se determinó la incidencia del criterio combinado de análisis después de ocho meses. Los pacientes en el tercil inferior (aquellos con la mayor reducción relativa del LVESVI) presentaron numéricamente menos eventos que los sujetos con reducciones menores. Se comprobó una relación inversa entre la modificación en la frecuencia cardíaca y el cambio en la fracción de eyección del VI ($r = -0.17$; $p = 0.0006$). En otras palabras, señalan los autores, las mayores reducciones en la frecuencia cardíaca se asociaron con los aumentos más importantes de la fracción de eyección. Por el contrario, no se encontró una relación sustancial entre las modificaciones de la frecuencia cardíaca y los cambios en los volúmenes del VI en la totalidad de los enfermos. Sin embargo, los sujetos con una frecuencia cardíaca basal por encima de la mediana de 77 latidos por minuto tuvieron mayor volumen del VI ($p = 0.019$) y menor fracción de eyección del VI al inicio ($p < 0.001$).

En el presente estudio en pacientes con IC, el tratamiento con ivabradina durante ocho meses indujo la reversión del remodelado cardíaco, con reducciones significativas de los volúmenes del VI y con un aumento de la fracción de eyección del VI. Los mismos resultados se observaron en los análisis ajustados según la fracción de eyección basal, la ingesta de betabloqueantes y la etiología de la IC. Más aun, añaden los expertos, los beneficios se produjeron en los enfermos tratados con betabloqueantes y con antagonistas del SRAA, fármacos utilizados por más del 90% de los participantes.

El remodelado cardíaco predice la progresión de la IC. El LVESVI basal igual o superior a los 59 ml/m² se asoció con un aumento del 62% en el riesgo del criterio combinado de valoración del SHIFT. Los pacientes que presentaron las disminuciones más importantes en esta variable, en relación con el tratamiento, fueron los que menos eventos presentaron, un fenómeno que sugiere una asociación entre la mejoría inducida por la terapia en la función del VI y el pronóstico de los sujetos con IC.

Los resultados avalan el papel de la disminución de la frecuencia cardíaca con ivabradina para mejorar el proceso de remodelado; los pacientes con una frecuencia cardíaca de 77 latidos o más por minuto al inicio tuvieron un LVESI mayor y una fracción de eyección más baja. Asimismo, se comprobó una correlación inversa entre la modificación de la frecuencia cardíaca y el cambio en la fracción de eyección: los descensos más marcados en la frecuencia cardíaca se asociaron con mejoría más importante de la fracción de eyección.

Diversos estudios en modelos con animales mostraron resultados coincidentes con los obtenidos en la presente investigación. Por ejemplo, en un modelo murino, la ivabradina se asoció con mejoría de la función y de la geometría del VI y los cambios se vincularon con las modificaciones en la matriz

extracelular y en la funcionalidad de las células del miocardio. La ivabradina también mejora el consumo energético y revierte el remodelado cardíaco electrofisiológico y estructural. Otros grupos demostraron una disminución de la fibrosis, de la estimulación local del SRAA y del tono simpático y mejoría de la función del endotelio. Todos estos cambios contribuirían en la disminución de la mortalidad y de la morbilidad de los pacientes con IC.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la ivabradina induce una disminución de la frecuencia cardíaca y revierte el remodelado cardíaco. El tratamiento se asocia con reducciones importantes de los volúmenes ventriculares y con mejoría sustancial de la fracción de eyección. Tales efectos parecen indicar que el fármaco es útil para evitar la progresión de la enfermedad, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126450



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Analizan la Utilidad del Electrocardiograma...	• Dr. M. N. Benzádon. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, 1429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
1	Consecuencias Cardiovasculares...	• Dr. J. V. Baker. Department of Medicine, Hennepin County Medical Center, University of Minnesota, MN 55415, Mineápolis, Minnesota, EE.UU.
2	Los Efectos del Tratamiento...	• Dr. T. H. Marwick. Cardiovascular Medicine J1-5, Cleveland Clinic, OH 44195, Cleveland, Ohio, EE.UU.
3	Angioplastia Coronaria Temprana...	• Dr. F. Fath-Ordoubadi. Manchester Heart Centre, Manchester Royal Infirmary, M13 9WL, Manchester, Reino Unido
4	La Glucosilación de las LDL...	• Dr. N. Rabbani. University of Warwick, Coventry, Reino Unido
5	La Perspectiva Ecocardiográfica...	• Dr. C. C. Yu. National Taiwan University Hospital, Department of Integrated Diagnostics and Therapeutics, Taipei, Taiwán
6	Antagonismo de los Receptores...	• Dr. B. Pitt. Center, University of Michigan School of Medicine, 1500 E. Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109, EE.UU.
7	Técnicas de Imagen Tridimensional...	• Dr. V. Delgado. Department of Cardiology, Leiden University, 2333 ZA, Leiden, Países Bajos
8	Comparan la Revascularización...	• Dr. G. R. Dagenais. Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec, G1V 4G5, Québec, Canadá
9	Evalúan a la Cirugía de Revascularización...	• Dr. E. J. Velázquez. Duke Clinical Research Institute, NC 27705, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.
10	La Combinación de Clopidogrel...	• Dr. S. Tabassone. Department of Pharmacology, Clinical Research Unit (URC-EST), APHP St Antoine Hospital, UMPC-Paris 06 University, 75012, París, Francia
11	El Sexo Femenino no Constituye un Factor...	• Dr. A. Kini. Mount Sinai Hospital, NY 10029, Nueva York, EE.UU.
12	Beneficios de la Inversión del Remodelado...	• Dr. A. Barsheshet. Heart Research Follow-up Program, University of Rochester Medical Center, NY 14642, Rochester, Nueva York, EE.UU.
13	Analizan el Efecto de la Ivabradina...	• Dr. J. C. Tardif. Montreal Heart Institute, Université de Montreal, H1T 1C8, Montreal, Canadá

Autoevaluaciones de Lectura

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°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Qué factores contribuyen a la aterosclerosis en los enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana?	A) Los factores convencionales de riesgo cardiovascular. B) La activación inmunológica crónica asociada con un estado proaterogénico y procoagulante. C) La exposición a ciertos antirretrovirales. D) Todos ellos.
2	¿Cuál de los siguientes beneficios se observa con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada?	A) Una mejora en la función diastólica. B) Una mejora en la tolerancia al ejercicio. C) Una reducción en las tasas de mortalidad. D) Todas son correctas.
3	¿Qué parámetros han demostrado mejorar con la intervención coronaria percutánea temprana luego del uso de trombolíticos?	A) La tasa de reinfarto. B) La tasa de accidente cerebrovascular. C) La tasa de mortalidad. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál es la patogenia de la mayor aterogénesis de las partículas de LDL expuestas a la acción del metilglixal?	A) La reducción por parte del metilglixal. B) La oxidación de las LDL asociada con el metilglixal. C) La conformación de partículas de LDL pequeñas y densas. D) La mayor unión con la pared arterial mediada por proteoglicanos.
5	¿Cuáles de los siguientes hallazgos ecocardiográficos son característicos del síndrome de Marfan?	A) La ruptura de la cuerda tendinosa de la válvula mitral. B) La disminución de la distensibilidad aórtica. C) La dilatación de la raíz aórtica en forma de bulbo de cebolla. D) Ninguna es correcta.
6	¿Qué efectos ejercen los antagonistas de la aldosterona (ARA) en los pacientes con síndromes agudos de insuficiencia cardíaca?	A) Aumentan la diuresis. B) Mejoran la disnea. C) Reducen la disfunción renal secundaria a la activación neurohumoral. D) Todos ellos.
7	Señale cuál de los siguientes parámetros se correlaciona con una buena respuesta al tratamiento de resincronización cardíaca.	A) La ausencia de tejido cicatrizal en el sitio de implantación del electrodo. B) El asincronismo significativo del ventrículo izquierdo. C) La presencia de una baja carga de tejido cicatrizal D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todos ellos.	observa en los pacientes con dicha infección.	D
2	Una mejora en la tolerancia al ejercicio.	Los tratamientos actuales parecen mejorar la tolerancia al ejercicio en estos pacientes. Dado que suelen pertenecer a poblaciones añosas, este efecto adquiere mayor relevancia clínica, por su influencia sobre la calidad de vida.	B
3	La tasa de reinfarto.	El beneficio a favor de la estrategia con fibrinolíticos y la intervención coronaria percutánea temprana se demostró por la reducción de la tasa de reinfarto y de isquemia.	A
4	La mayor unión con la pared arterial mediada por proteoglicanos.	Las LDL modificadas por el metilglixal, al igual que las LDL pequeñas y densas, presentan una tendencia a la formación de agregados y a la adhesión con los proteoglicanos de la pared arterial y al heparán sulfato de la superficie celular.	D
5	La dilatación de la raíz aórtica en forma de bulbo de cebolla.	La dilatación de la raíz aórtica es el hallazgo más específico del compromiso cardiovascular del síndrome de Marfan, en especial si presenta la forma de bulbo de cebolla. No obstante, el diámetro de la raíz aórtica debe ser ajustado a la superficie corporal, para lo que se emplea un nomograma específico adecuado para la raza.	C
6	Todos ellos.	El beneficio de los ARA en estos enfermos obedecería esencialmente a estos mecanismos.	D
7	Todas son correctas.	Quiénes presentan un asincronismo importante del ventrículo izquierdo, ausencia de tejido cicatrizal y una anatomía óptima para la implantación del electrodo, con una carga total de tejido cicatrizal baja tienen una mayor probabilidad de ser beneficiados por el tratamiento de resincronización cardíaca.	D