



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)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloo, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, 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, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, 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, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

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. Izhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró
Pl. 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

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Marcelo Trivi

Comité de Expertos

(en actualización)

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

Fuentes Científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review	Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Invasive Cardiology
Acta Cardiológica Sinica	Cardiology in Review	Journal of Nuclear Cardiology
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Cardiovascular Drug Reviews	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
American Heart Association (AHA)	Chest	Journal of Vascular Surgery
American Heart Journal	Circulation	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Cardiology	Circulation Research	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Cardiovascular Drugs	Clinical Cardiology	Journal of the American Society of Echocardiography
American Journal of Hypertension	Clinical Drug Investigation	Journal of the Hong Kong College of Cardiology
American Journal of Medicine	Coronary Artery Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Critical Care Medicine	Lipids
American Journal of the Medical Sciences	Current Journal Review	Mayo Clinical Proceedings (Buenos Aires)
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter	Current Opinion in Cardiology	Medicina Clínica
Annals of Internal Medicine	Diabetes Research and Clinical Practice	Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
Annals of Pharmacotherapy	Drugs	New England Journal of Medicine (NEJM)
Annals of Surgery	European Heart Journal	Polish Heart Journal
Annals of Thoracic Surgery	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Postgraduate Medical Journal
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux	European Journal of Heart Failure	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Internal Medicine	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	QJM: An International Journal of Medicine
Archives of Medical Research	Gaceta Médica de México	Revista Argentina de Cardiología
Archivos de Cardiología de México	Heart	Revista Chilena de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Heart and Lung	Revista de la Federación Argentina de Cardiología
Arquivos Brasileiros de Endocrinología e Metabologia	Hypertension	Revista Española de Cardiología
Arterioesclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Hypertension Research	Salud(i)Ciencia
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	Indian Heart Journal	Stroke
Atherosclerosis	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	The Lancet
BMC Cardiovascular Disorders	Italian Heart Journal	Thorax
British Heart Journal	Japanese Heart Journal	Thrombosis Journal
British Journal of Clinical Pharmacology	Jornal Vasculiar Brasileiro	Thrombosis Research
British Journal of Hospital Medicine	Journal of Cardiac Surgery	Tohoku Journal of Experimental Medicine
British Medical Journal (BMJ)	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	Trabajos Distinguidos Cirugía
Canadian Journal of Cardiology	Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Clinical Hypertension	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
	Journal of Clinical Investigation	Trabajos Distinguidos Pediatría
	Journal of Endovascular Therapy	
	Journal of Human Hypertension	
	Journal of Hypertension	
	Journal of Internal Medicine	

Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.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 relacionen 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 - Miocardiopatía Hipertrofica: a Quiénes y Cuándo Practicar un Análisis Genético Molecular

Eliecer Coto García, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Director del Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Otro trabajo de su autoría: García Castro M, Coto E, Reguero JR, Berrazueta JR, Alvarez V, Alonso B, Sainz R, Martín M, Morís C. Espectro mutacional de los genes sarcoméricos MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3 y TPM1 en pacientes con miocardiopatía hipertrofica. Rev Esp Cardiol 2008.

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

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is caused by mutations in genes that encode proteins of the cardiac sarcomere. More than 12 genes have been implicated in HCM, and most of the patients/families have a mutation in the MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, or TPM1 genes. Clinical and echocardiographic values have a limited capacity to predict the adverse events in HCM patients (such as sudden death). The possibility of using the genetic information from each patient to predict the clinical course of HCM has been investigated by several groups worldwide. The combination of clinical data, echocardiographic findings and molecular genetic testing could help to take decisions in the management of HCM patients. However, we can conclude that for most of the mutations it is not possible to predict the clinical course of the disease. In this article, we review the basic aspects of the genetics of MCH, and the possibility of applying the genetic findings to improve the treatment of these patients.

Resumen

La miocardiopatía hipertrofica (MCH) es una enfermedad frecuentemente hereditaria, causada por mutaciones en varios genes implicados en el funcionamiento del sarcómero cardíaco. Aunque hay más de 12 genes en los que se han hallado mutaciones, la mayoría de los pacientes o sus familias tienen una mutación en el gen MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, o TPM1. Dado que los parámetros clínico-patológicos tienen una capacidad limitada para predecir los efectos adversos, se ha investigado la posibilidad de emplear los hallazgos genéticos con este fin (por ejemplo, para predecir el riesgo de muerte súbita) y en la toma de decisiones terapéuticas. Actualmente, podemos concluir que para la mayoría de las mutaciones no se puede derivar un comportamiento clínico definido, algo que se podía suponer si consideramos que las manifestaciones de la MCH son heterogéneas, incluso entre los afectados de una misma familia. En este artículo revisamos los aspectos fundamentales de los análisis moleculares con fines diagnósticos en la MCH y las posibilidades de aplicar los hallazgos genéticos en la toma de decisiones.

Introducción

La miocardiopatía hipertrofica (MCH) (código de acceso #192600 en el *Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM]; www.ncbi.nlm.nih.gov) fue clasificada por primera vez como una entidad clínica en 1958.¹ Esta enfermedad se puede sospechar por la existencia de un soplo sistólico en auscultación, relacionado con la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) o por un electrocardiograma. El diagnóstico clínico debe ser confirmado por el hallazgo ecocardiográfico de una hipertrofia ventricular izquierda, con un grosor de pared ≥ 15 mm.²⁻⁴ Desde un punto de vista anatomopatológico, la MCH se caracteriza por una hipertrofia del tabique interventricular con desorganización de las miofibrillas del músculo cardíaco y un aumento del depósito de colágeno intersticial.²

Esta enfermedad es la causa más frecuente de muerte súbita entre personas jóvenes (especialmente entre los deportistas) y una causa importante de morbimortalidad entre los ancianos.⁵⁻⁸ El curso clínico de la MCH es muy variable: muchos pacientes

no tienen síntomas o éstos son muy leves, y permanecen estables durante largos periodos hasta que aparece alguna de las complicaciones. Aunque los síntomas no suelen guardar relación con la gravedad de la hipertrofia o la presencia de gradiente, el porcentaje de pacientes con síntomas graves se incrementa con la edad. La muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad y puede presentarse sin síntomas previos, con mayor frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes y deportistas por debajo de los 35 años; suele aparecer durante una actividad física intensa, aunque no es rara durante la realización de pequeños esfuerzos o incluso en reposo. La MCH es la causa más frecuente de muerte súbita en deportistas.^{9,10}

El tratamiento de la MCH persigue evitar las complicaciones, reducir el riesgo de muerte súbita y aumentar la supervivencia mediante el control de síntomas como las arritmias. En los pacientes sintomáticos sin factores de riesgo de muerte súbita y sin disfunción sistólica, síntomas como la disnea, el dolor en el pecho, las palpitaciones o el síncope afectan su calidad de vida. El tratamiento con fármacos beta bloqueantes es eficaz para aliviar los síntomas en la mayoría de estos pacientes.¹¹ La indicación del tratamiento en el paciente asintomático no está claramente definida y la decisión de tratarlo o no debería

Participaron en la investigación: Mónica García Castro, José Julian Rodríguez Reguero, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

basarse en la existencia de una historia familiar con antecedentes de muerte súbita, en la naturaleza del defecto genético (gen mutado y tipo de mutación) y en la gravedad de las alteraciones fisiopatológicas.^{12,13}

Actualmente, el desfibrilador implantable es el tratamiento más efectivo para pacientes de alto riesgo; su eficacia ha sido documentada en enfermos con historia de resucitación (paro cardíaco abortado) o TVS (11% descargas efectivas/año), o también como tratamiento preventivo en pacientes de alto riesgo (5% descargas efectivas/año).¹⁴

Desde un principio se observó el carácter hereditario en la

mayoría de los pacientes con MCH. Gracias a los avances de la genética y biología molecular conocemos la etiología de esta enfermedad, clasificada como una miopatía primaria de herencia mendeliana autosómica y dominante. Sin embargo, estamos ante una enfermedad en la que una misma mutación puede manifestarse con penetrancia y expresividad variables, lo que da lugar a una marcada heterogeneidad clínica y morfológica. Muchos pacientes son los únicos afectados conocidos en sus familias (casos esporádicos), pero podrían ser portadores de mutaciones que, por su baja penetrancia, no llegan a causar síntomas en el resto de los portadores de la familia.^{15,16} Actualmente, se considera que menos del 10% de los portadores de mutaciones se manifiestan como casos esporádicos.¹⁷

Por varios motivos, el diagnóstico genético de la MCH es extremadamente complejo. En primer lugar, hay al menos 12 genes que codifican proteínas del sarcómero cardíaco y que pueden estar mutados, y las características clínicas de un paciente no permiten en la mayoría de los casos predecir cuál es el gen mutado. Algunos de estos genes son muy grandes y hay pocas mutaciones recurrentes, por lo que es necesario su análisis completo mediante secuenciación para definir si un paciente tiene alguna mutación en ese gen. Es decir, estamos ante una enfermedad en la que para determinar si un paciente es portador de alguna mutación es necesario secuenciar varios miles de bases del genoma, lo que incrementa el costo económico del análisis genético. En esta revisión queremos ilustrar la complejidad del estudio genético de la MCH a través de casos concretos, aportando algunas ideas sobre la utilidad clínica de estos estudios.

Diagnóstico diferencial

La OMS ha reservado el término miocardiopatía hipertrófica para la hipertrofia del músculo cardíaco de causa inexplicada, que puede o no ir acompañada de un gradiente dinámico de obstrucción al tracto de salida del VI. Es necesario un diagnóstico diferencial para poder abordar un estudio genético de la MCH y descartar la presencia de cualquier enfermedad cardíaca o sistémica capaz de ocasionarla, como la hipertensión arterial o la estenosis aórtica asociada con una cavidad ventricular izquierda no dilatada. Un engrosamiento cardíaco similar al de la MCH puede observarse en los hijos de

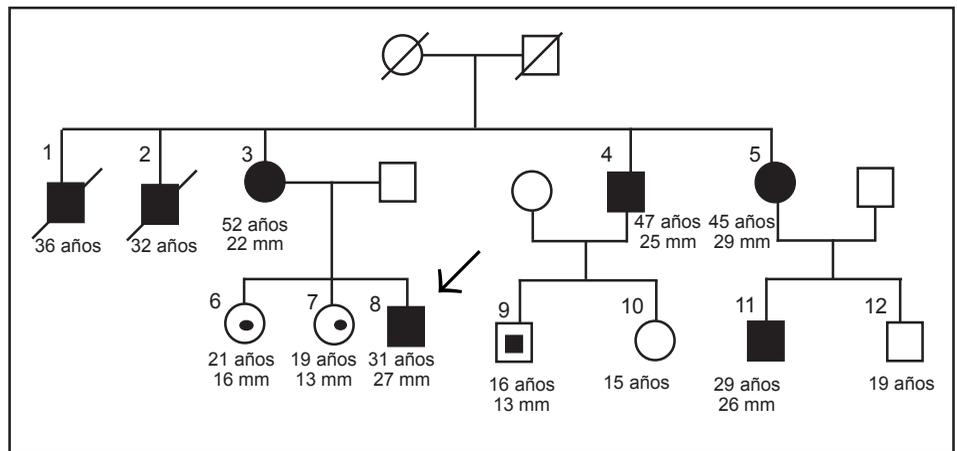


Figura 1. Árbol de la familia con la mutación R403W en el gen MYH7. El probando era un varón de 31 años con una hipertrofia de 27 mm (flecha, número 8). La madre (3) estaba afectada, y había antecedentes de muerte súbita en dos tíos (números 1 y 2). Dos hermanas del paciente (6 y 7) no tenían síntomas clínicos de la enfermedad, pero eran portadoras de la mutación, una de ellas con un tabique de 16 mm. Un tío y una tía (4 y 5) estaban también afectados y tenían hijos portadores (9 y 11) y no portadores (10 y 12).

madres diabéticas y en pacientes con hiperparatiroidismo, neurofibromatosis, lipodistrofia generalizada, ataxia de Friedreich y síndrome de Noonan. En raras ocasiones, la hipertrofia puede ser secundaria a la amiloidosis, enfermedad por almacenamiento del glucógeno. Los pacientes con estas enfermedades pueden tener mutaciones en genes no sarcoméricos, por lo que estas causas de hipertrofia cardíaca deben considerarse y descartarse antes de que un paciente sea diagnosticado de MCH y pueda incluirse en un análisis de los genes sarcoméricos.

Epidemiología genética

Maron y col. publicaron en 1995 el primer estudio prospectivo sobre su prevalencia, que estimaron para la población adulta en el 0.2% (1 de cada 500 individuos), y en un 0.5% entre los pacientes no seleccionados que se remitían para estudio ecocardiográfico por algún síntoma de la enfermedad. Esta prevalencia sería mayor en hombres que en mujeres. En el estudio CARDIA se evaluó una población de 4 111 pacientes jóvenes mediante ecocardiografía bidimensional, y se halló una prevalencia de 0.26% en hombres y de 0.09% en mujeres.¹⁸ Además, se considera que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, lo que reflejaría la penetrancia dependiente de la edad de muchas mutaciones.¹⁹ Por tanto, la MCH sería la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente, con una frecuencia similar a la de la hipercolesterolemia familiar. Además, es la primera causa de muerte súbita con una mortalidad anual del 3-4% entre pacientes adultos y de alrededor del 6% entre niños.²⁰

Para tomar decisiones terapéuticas es importante tener en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad en cuanto a sus características genéticas, morfológicas, funcionales y clínicas, así como su historia natural.^{21,22} La complejidad clínica que caracteriza la MCH tiene su base en su heterogeneidad genética. En 1989 fue localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (región 14q11) el primer *locus* relacionado con la enfermedad, en una familia con varios afectados.²³ Un año más tarde se identificó una mutación puntual en el gen MYH7, que codifica la cadena pesada de la betamiosina cardíaca.²⁴ Análisis posteriores de otras familias pusieron de manifiesto la existencia de otros *loci* en los cromosomas 1 (1q32),²⁵ 15 (15q22)²⁶ y 11 (11p11).²⁷

Tras varios años de investigación, quedó claro que los genes implicados en la MCH codificaban proteínas del sarcómero, la unidad funcional del músculo cardíaco, introduciéndose así la idea de que la MCH es una enfermedad del sarcómero.^{28,29} Hasta la fecha se han descrito más de 300 mutaciones en al menos 13 genes sarcoméricos: la cadena pesada de la betamiosina cardíaca (MYH7), la proteína C de unión a la miosina cardíaca (MYBPC3), la troponina T cardíaca (TNNT2), la troponina I cardíaca (TNNI3), la cadena ligera esencial de la miosina (MYL3), la cadena ligera reguladora de la miosina (MYL2), la alfa tropomiosina (TPM1), la troponina C cardíaca (TNNC1), la alfa actina cardíaca (ACTC), la titina (TTN) y la cadena pesada de la alfa miosina cardíaca (MYH6). También se identificó un *locus* en el cromosoma 7, para el que aún no se ha identificado el gen implicado.

A pesar de los avances de la genética molecular y el hallazgo de gran variedad de mutaciones en genes sarcoméricos, en aproximadamente un tercio de las familias no se ha podido identificar la causa genética de la enfermedad. En los últimos años ha crecido el interés por encontrar nuevos genes implicados en la MCH, que estarían mutados y podrían explicar la enfermedad en un porcentaje muy reducido de pacientes. Entre éstos estarían el gen Myozenin 2, que codifica la cal sarcina-1, una proteína localizada en los discos Z del sarcómero cardíaco, y el gen CRP3, que codifica la proteína LIM del músculo implicada en la regulación nuclear de la diferenciación miogénica.³⁰⁻³³

Distribución de las mutaciones

Tras varios años de investigación sobre centenares de familias y casos esporádicos se ha llegado a la conclusión de que los genes MYH7 y MYBPC3 estarían mutados en aproximadamente la mitad de los pacientes con MCH.³⁴⁻³⁶ La probabilidad de hallar una mutación en un probando dependerá de dos factores: la existencia de antecedentes familiares de MCH y la gravedad de la enfermedad. Será más probable hallar alguna mutación en un paciente con una hipertrofia grave y que tenga antecedentes familiares de la enfermedad. La Tabla 1 ilustra este hecho, comparando los resultados de varios grupos (incluido el nuestro) que han analizado varios genes sarcoméricos en más de 100 pacientes.

En un análisis de 7 genes sarcoméricos en 197 pacientes no emparentados se hallaron mutaciones en MYH7 en el 25% de los casos, y en MYBPC3, en otro 25%, mientras que los genes TNNT2, TNNI3 y MYL2 solamente estaban mutados en el 1% de los pacientes.³⁴ En otros estudios sobre los genes que codifican las proteínas de los filamentos finos del sarcómero (complejo de troponina, alfa tropomiosina y actina), se ha estimado una frecuencia de mutaciones en 10-30% de los casos, con una prevalencia de mutaciones de hasta el 20% para el gen TNNT2, del 5% para TNNI3 y TPM1, y menor del 5% para el gen ACTC.³⁷⁻³⁹ Sin embargo, los primeros análisis genéticos estaban basados en pequeñas cohortes seleccionadas, generalmente familias con varios afectados y una alta penetrancia y expresividad de la enfermedad, lo que podría sobreestimar el porcentaje de casos en los que se identificaron mutaciones al excluir pacientes esporádicos en los que podrían hallarse otras mutaciones de baja penetrancia.^{40,41}

Tabla 1. Características de varias series publicadas de pacientes con MCH, se indican la edad promedio al diagnóstico y el tamaño del tabique, el porcentaje de casos con antecedentes familiares y el porcentaje de portadores en los genes sarcoméricos más frecuentemente mutados.

Referencias	Richard y col. ⁴⁷	Van Driest y col. ⁴⁸⁻⁵⁰	Erdmann y col. ^{51,52}	Jaaskelainen y col. ^{53,54}	G. Castro y col. ⁵⁵⁻⁵⁸
Nº pacientes estudiados	197	389	108	36-40	120
Edad dx (años)	-	41.3 ± 19	44 ± 16	49.3 ± 2.7	44 ± 17
Historia familiar	172 (87%)	120 (30.8%)	49 (45.4%)	22 (55%)	36 (30%)
Tabique (mm)	-	21.6 ± 6	19 ± 4	24.1 ± 0.8	19.6 ± 5
Nº portadores	124 (63%)	147 (37.8%)	36 (33.3%)	14 (38.2%)	28 (23%)
MYH7	50 (25%)	58 (15%)	14 (12.96%)	1 (2.78%)	10 (8%)
MYBPC3	52 (26%)	71 (18%)	20 (18.52%)	9 (24.32%)	16 (13%)
TNNT2	8 (4%)	8 (2%)	1 (0.93%)	-	2 (1.6%)
TPM1	-	3 (0.77%)	1 (0.93%)	4 (11.11%)	1 (0.83%)
TNNI3	8 (4%)	6 (1.5%)	1 (0.93%)	0	0
Otros genes	6 (3%)	8 (2%)	-	-	-

La edad al diagnóstico (dx) y el tabique se indican como media ± desviación típica.

La mayor parte de las mutaciones son "privadas", exclusivas de cada paciente y sus familiares, ya que no hay ninguna mutación particularmente más frecuente. No obstante, se han descrito regiones "calientes" en las que hay varias mutaciones, como el codón 403 en MYH7 o el exón 9 del gen TNNT2. Por otro lado, el tipo de mutación abarca todas las posibilidades: mutaciones puntuales que cambian el aminoácido (*missense*) o introducen codones de parada (*nonsense*), pequeñas deleciones o inserciones, y cambios de una sola base en los intrones que pueden afectar el procesamiento del ARN y cambian la pauta de lectura de la proteína (*frameshift*).

Relación genotipo-fenotipo

Desde un principio se han buscado indicadores de riesgo de muerte súbita basándose en los datos clínicos.⁴² Así, serían predictores de muerte súbita la existencia de antecedentes familiares, la aparición de arritmias ventriculares sostenidas, los síncope recurrentes sin causa clara, la hipertrofia grave (> 30 mm) y, en jóvenes, las taquicardias ventriculares sostenidas en el registro ECG de 24 horas-Holter.⁴³ El valor predictivo de estos marcadores clínicos es relativamente bajo, por lo que la investigación genética ha tratado de establecer una relación entre el genotipo (gen mutado y tipo de mutación) y la evolución de la enfermedad. Sin embargo, no es fácil determinar la correlación genotipo-fenotipo debido a que la mayoría de las mutaciones son exclusivas de una sola familia y hay pocos afectados en cada familia. Podemos concluir que tras varios años de investigación clínica y molecular no se ha llegado a establecer una correlación precisa entre la mayoría de las mutaciones y un fenotipo concreto, lo que justificaría a nivel molecular el alto grado de heterogeneidad clínica no sólo entre pacientes no emparentados, sino incluso entre los afectados de una misma familia (que tendrán la misma mutación).

Hay algunas ideas generales que se admiten como válidas y podrían aplicarse a pacientes con mutaciones en alguno de los genes. La gravedad de la hipertrofia y el pronóstico de cada paciente dependerían del gen mutado y del tipo de mutación y su localización en dominios críticos de la proteína.^{44,45} Las mutaciones en los genes MYH7 y TNNT2 darían hipertrofias graves, con un riesgo elevado de muerte súbita.⁴⁶ En MYH7, mutaciones como la R403Q permiten predecir un alto riesgo de muerte súbita, mientras que las

mutaciones en *TNNT2* podrían dar hipertrofias leves pero un riesgo alto de muerte súbita, especialmente en varones jóvenes.⁴⁶ Por su parte, las mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina (*MYBPC3*) suelen ser benignas, con bajo riesgo de muerte súbita temprana y supervivencia elevada entre los afectados.

La identificación de una mutación en una familia podría incluirse como criterio adicional a la hora de establecer el pronóstico y elegir el tratamiento en una persona portadora, pero en ningún caso debería ser el único criterio para tomar decisiones terapéuticas. En los portadores que se mantengan asintomáticos se debería hacer un control periódico mediante ecografía y otras pruebas para determinar la evolución de la enfermedad y la necesidad de intervenir para prevenir efectos adversos. En las personas asintomáticas que podrían haber heredado la mutación, si el estudio genético concluyese que no son portadoras, el riesgo de padecer la enfermedad sería el mismo que el de la población general, por lo que podría excluirse en ellos la realización de pruebas periódicas. Para estas personas no hay riesgo de transmitir a su descendencia la mutación que ellas mismas no tienen, mientras que los hijos de portadores tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación.

Un caso práctico

El siguiente caso ejemplifica cómo proceder en el estudio genético de la MCH.

El caso índice era un varón de 31 años, remitido a la consulta de cardiología por haber sufrido angina. Padecía disnea de grado funcional I/IV, con un electrocardiograma en ritmo sinusal y taquicardia ventricular sostenida en el Holter. No era fumador ni obeso y tenía una tensión arterial dentro de los valores normales. El paciente indicó la existencia de antecedentes de muerte súbita en dos familiares jóvenes (dos tíos, hermanos de su madre, fallecidos a los 32 y a los 36 años mientras practicaban ejercicio físico). Se le realizó una ecocardiografía que mostró un tabique interventricular de 27 mm. Para determinar el grado de afección familiar se sugirió el estudio ecocardiográfico de todos los familiares que tuviesen riesgo de ser portadores de una mutación. A todos los que accedieron a ser estudiados y dieron su consentimiento informado, se les realizó ECG, Holter y ecocardiografía. También se les extrajeron 10 ml de sangre, de la que se aisló el ADN para su análisis genético.

El estudio familiar permitió construir el árbol genealógico que se muestra en la Figura 1, detectándose varios familiares sintomáticos, de los que algunos ya habían sido diagnosticados y otros permanecían asintomáticos. Todos los afectados habían sido diagnosticados antes de los 35 años con una hipertrofia mayor de 26 mm, y los que tenían hipertrofia pero permanecían asintomáticos eran menores de 26 años. Todos estos hallazgos sugieren una MCH familiar causada por alguna mutación de penetrancia elevada (varios afectados, con hipertrofia grave en jóvenes) y probablemente maligna (existencia de casos de muerte súbita temprana). Con estos datos familiares se consideró que el estudio genético molecular muy probablemente mostraría la existencia de alguna mutación en alguno de los genes sarcoméricos.

A partir del ADN del caso índice se amplificaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) todos los exones codificadores de los genes *MYH7*, *TNNT2*, *MYBPC3*, y *TPM1*. En total, se amplificaron más de 80 fragmentos de ADN, que fueron secuenciados en un equipo ABI3130 de

electroforesis capilar. Esto permitió analizar más de 20 000 bases de la secuencia de estos genes en el paciente, que fueron comparadas con la secuencia de referencia para esos genes depositada en las bases de datos del genoma (www.ensembl.org). La comparación de las secuencias del paciente con las secuencias normales mostró una mutación en el exón 13 del gen *MYH7*, que cambiaría el aminoácido 403 de arginina a triptófano (R403>W). En la base de datos *Cardiogenomics* (www.cardiogenomics.org) podemos comprobar que esta mutación ya había sido hallada en otras familias y está clasificada como maligna. En una primera fase del estudio genético podemos concluir que el paciente padecería MCH por ser portador de la mutación R403>W en el gen *MYH7*, que muy probablemente tendrá un comportamiento maligno.

En una segunda fase se determinó la presencia de esta mutación en los familiares sintomáticos del paciente y que accedieron a ser estudiados genéticamente. Todos eran portadores de la mutación. En esta fase se podría plantear la posibilidad de realizar un estudio genético a los familiares asintomáticos, tanto a los mayores como a los menores de edad. Al tratarse de personas sanas, pero con cierto riesgo de haber heredado una mutación que las predispondría a padecer la enfermedad, deben seguirse todas las normas que los Comités de Bioética dicten para estos estudios presintomáticos. Es fundamental dar alguna opción de tratamiento o adecuación de los hábitos de vida para los que resultasen portadores. Por ejemplo, en portadores de mutaciones malignas podría recomendarse limitar la práctica deportiva o implantar un desfibrilador.

Conclusiones

El estudio genético molecular es una posibilidad que tiende a generalizarse en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica. En un futuro cercano podremos analizar la secuencia de los genes implicados en un tiempo corto y con un costo económico aceptable. Sin embargo, no parece claro que la información genética vaya a ayudarnos a predecir la evolución o a elegir un tratamiento preventivo, ya que muchas mutaciones no pueden ser clasificadas como malignas o benignas de forma concluyente.

En la actualidad, dada la complejidad del análisis genético, resulta fundamental para los laboratorios de genética molecular una selección de los pacientes con base en sus datos clínicos y la existencia de antecedentes familiares. Será más probable hallar alguna mutación en un paciente con una hipertrofia grave y que tenga varios parientes afectados. En los casos esporádicos y con hipertrofias no graves es muy probable que no hallemos mutaciones en ninguno de los genes conocidos.

Una vez hallada una mutación en un paciente, cardiólogos y asesores genéticos deben valorar el estudio de los familiares. Quienes no sean portadores de la mutación podrían ser tratados como la población general en cuanto a su riesgo de sufrir hipertrofia. Pero los portadores de mutaciones, tengan o no síntomas, deben recibir un seguimiento periódico y un tratamiento dirigido a evitar el riesgo de sufrir eventos adversos, como la muerte súbita.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 29/9/2008 - Aprobación: 22/3/2009

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 - Análisis de Rentabilidad de la Estrategia Invasiva Precoz frente a la Conservadora en Pacientes con Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST

Dijksman LM, Hirsch A, de Winter RJ y colaboradores

Academic Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos

[Cost-Effectiveness of Early versus Selectively Invasive Strategy in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation]

International Journal of Cardiology 131(2):204-211, Ene 2009

Análisis económico del estudio ICTUS que demostró que la terapéutica invasiva precoz fue ligeramente más costosa que la selectiva y no previno eventos cardiovasculares adversos.

Se considera que los pacientes internados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y troponina positiva presentan alto riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Por lo tanto, se debate acerca de cuál es la terapéutica adecuada y sus costos en esta población. En este sentido, se han comparado dos opciones principales: el tratamiento invasivo precoz (angiografía temprana seguida de revascularización, según los hallazgos angiográficos) o tratamiento invasivo selectivo (angiografía y revascularización posterior, únicamente ante el fracaso del tratamiento médico o en presencia de isquemia documentada). Cinco estudios han comparado la estrategia invasiva precoz (EIP) con una terapia conservadora o "selectiva" y se demostró mayor beneficio a favor de la primera en los estudios FRISC II, TACTICS-TIMI 18 y RITA-3. Sin embargo, un análisis de costos y eficacia del estudio FRISC II puso de manifiesto mayores costos de la terapéutica invasiva precoz, probablemente por la necesidad de realizar mayor número de procedimientos e internaciones.

El estudio *Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes* (ICTUS) comparó una estrategia invasiva selectiva, que consistió en tratamiento médico óptimo, con una EIP, en pacientes que cursaban un SCA sin elevación del segmento ST y presentaban niveles T elevados de troponina. Este ensayo no demostró diferencias en el criterio de valoración compuesto de muerte, infarto de miocardio (IM) o internaciones por angina inestable. Con posterioridad, los investigadores decidieron realizar un análisis del ICTUS, a fin de describir la relación de rentabilidad de ambas terapéuticas. Esta evaluación se realizó durante el primer año del estudio.

Métodos

Este estudio aleatorizó 1 200 pacientes que cursaban un SCA sin elevación del segmento ST a una EIP o a una estrategia selectiva. Fueron incluidos los individuos que se presentaron dentro de las 24 horas del inicio del dolor precordial, tenían troponina T positiva y cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia o antecedentes documentados de enfermedad coronaria. La EIP consistió en coronariografía (CG) dentro de las 24 a 48 horas del ingreso y

angioplastia dentro de las 48 horas o cirugía de revascularización miocárdica (CRM) lo antes posible, en caso de encontrarse anatomía coronaria pasible de este procedimiento. Por otro lado, la estrategia selectiva incluyó la estabilización clínica del paciente y coronariografía posterior con eventual revascularización, únicamente ante la presencia de angina refractaria o isquemia documentada antes del alta.

Los investigadores describieron mayor incidencia de IM y menos internaciones por angina en el grupo sometido a la terapéutica invasiva precoz. Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos respecto del criterio principal de valoración de muerte, IM o reinternaciones.

También realizaron un análisis prospectivo del estudio ICTUS, sobre el costo y la eficacia del tratamiento invasivo precoz en comparación con el tratamiento selectivo. Se valoraron los costos de las CG, las angioplastias con *stent* y sin él, la CRM y las reoperaciones posteriores a una CRM, debido a complicaciones de ésta. Adicionalmente, tuvieron en cuenta el costo de los traslados en ambulancia, los días de internación, así como los valores mensuales de cada tratamiento farmacológico administrado, a una dosis considerada promedio, sobre la base de los precios oficiales. Por otro lado, incluyeron en el análisis los procedimientos efectuados a los pacientes, como ecocardiogramas, ergometrías y estudios de perfusión miocárdica. Los costos de un día de internación en unidad coronaria o sala general se calcularon según un promedio del registro holandés de costos en salud pública.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 62 años y el 73% eran hombres. El 14% presentaba diabetes y el 39%, hipertensión. No se observaron diferencias en las características clínicas basales entre ambos grupos.

En el grupo de EIP se realizaron 9 CG, 24 angioplastias y 4 CRM más, cada 100 pacientes, respecto de la estrategia selectiva. En consecuencia, el costo de los procedimientos fue 1 925 euros mayor en los individuos sometidos al tratamiento precoz. El tiempo promedio inicial de internación de estos pacientes sometidos fue de 6 días, frente a 7 días en aquellos que recibieron la estrategia selectiva. Adicionalmente, luego de un año de seguimiento, los individuos del grupo de la estrategia invasiva precoz permanecieron internados 1.7 días menos que los del grupo de tratamiento invasivo selectivo. En este sentido, los costos de internación del primer grupo tuvieron una tendencia no significativa a ser menores. Por otro lado, tanto los costos de procedimientos diagnósticos como de tratamientos farmacológicos fueron ligeramente inferiores en el grupo de terapia invasiva precoz. Sin embargo, los costos totales fueron un 11.5% (1 379 euros) mayores en estos pacientes.

El costo incremental por evento cardiovascular prevenido fue de 89 477 euros para la estrategia precoz. Este resultado no mostró variaciones significativas cuando su análisis se adaptó a los costos de los EE.UU. u otros países europeos. Además, esta diferencia se mantuvo entre ambos grupos luego de ser ajustada según los días de internación en unidad coronaria.

Discusión

Los investigadores refieren que el estudio no logró demostrar superioridad de la EIP en pacientes que cursaban un SCA sin elevación del segmento ST. El análisis clínico del ICTUS informó que el 17.2% de los individuos sometidos a esta estrategia y el 11.9% de los intervenidos en forma electiva presentaron el criterio principal de valoración combinado de muerte o IM, durante el primer año. En esta evaluación de costo y eficacia, la estrategia precoz demostró ser más costosa que la selectiva. Además, esta diferencia de costos no fue contrarrestada por la menor cantidad de días de internación. Por otro lado, en el estudio FRISC II se verificaron mayores costos de la EIP, a pesar de que demostró la superioridad de dicha estrategia en cuanto a eventos clínicos adversos.

Adicionalmente, el análisis de costos del estudio TACTICS-TIMI 18 demostró que la EIP fue más costosa que la no invasiva. En este trabajo, en forma similar al FRISC II, se observó superioridad del tratamiento precoz.

Si bien en los tres ensayos descritos el tratamiento invasivo precoz fue más costoso, el estudio ICTUS arrojó mejores resultados clínicos a favor de la estrategia selectiva que el FRISC II y el TACTICS-TIMI 18. Probablemente, la mayor tasa de revascularización observada en el ICTUS en cuanto a la terapia tardía explique estos hallazgos. Por otro lado, también puede deberse a que en el ICTUS se efectuó un tratamiento médico óptimo, como la utilización precoz de clopidogrel, abciximab o estatinas en forma intensiva.

Los investigadores admiten ciertas limitaciones, como que el análisis de costos se aplique únicamente a Holanda. Además, el costo de las estatinas en dosis elevadas es mayor que el del clopidogrel. Finalmente, no se obtuvo información de costos en pacientes con seguimiento ambulatorio.

En conclusión, consideran que la terapéutica invasiva precoz fue ligeramente más costosa que la estrategia selectiva, sin que previniera eventos cardíacos adversos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103334

2 - El Candesartán Disminuye el Grosor de la Intima y de la Media al Estimular al Óxido Nítrico y Disminuir el Estrés Oxidativo en Pacientes con Hipertensión

Ono H, Minatoguchi S, Fujiwara H y colaboradores

Ibi Kosei Hospital; Gifu University Hospital; Gifu Japón

[Candesartan Decreases Carotid Intima-Media Thickness by Enhancing Nitric Oxide and Decreasing Oxidative Stress in Patients with Hypertension]

Hypertension Research 31(2):271-279, Feb 2008

El candesartán disminuye el espesor de la íntima y de la media de las carótidas por mecanismos independientes de su acción antihipertensiva, como la liberación de óxido nítrico y el descenso de la agresión oxidativa.

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo para la aparición de aterosclerosis. Por otra parte, el sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en la hipertensión, ya que la angiotensina II provoca, mediante su acción sobre el músculo liso, la remodelación de la pared de los vasos, con la consecuente reducción de su diámetro interno y aumento del grosor de la capa media. Además, la estimulación de los receptores de la angiotensina II puede

desencadenar estrés oxidativo y, por consiguiente, lesionar la pared vascular. En cambio, el óxido nítrico (NO) tiene efectos protectores contra la aterosclerosis.

Se postula que los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA) generan NO y disminuyen el estrés oxidativo en modelos animales. En este ensayo, los autores se proponen investigar el efecto del candesartán, un BRA, tanto sobre la producción de NO como sobre el grosor de la capa íntima y media de la pared de la arteria carótida en los pacientes hipertensos.

Métodos

Se seleccionaron 100 pacientes ambulatorios con hipertensión arterial para la realización de un ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado, que comenzó en abril de 2002 y concluyó en octubre de 2005. Ninguno de los participantes había recibido tratamiento antihipertensivo en los 6 meses previos al estudio.

Se consideraron criterios de exclusión: valores de presión arterial (PA) diastólica mayores de 120 mm Hg, hemoglobina glucosilada mayor de 9%, creatinemia mayor de 2 mg/dl, insuficiencia hepática grave o diagnóstico de cáncer.

La muestra se dividió en dos grupos de 50 integrantes cada uno. Los miembros del primer grupo recibieron 8 mg diarios de candesartán para el tratamiento de la hipertensión arterial, con el agregado eventual de una segunda droga si era necesario, de acuerdo con las normas propuestas por la *Japanese Society of Hypertension* en 2000.

El segundo grupo fue tratado con antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueantes adrenérgicos alfa o beta o diuréticos.

El seguimiento de los pacientes se efectuó durante 2 años con controles periódicos de la PA. Ninguno de los participantes presentó eventos cardiovasculares graves en ese período.

Además, en todos los enfermos se realizó una ecografía de las arterias carótidas en modo bidimensional para cuantificar el grosor de la capa íntima y media y la puntuación de las placas ateromatosas. Asimismo, se efectuaron mediciones periódicas de los niveles urinarios de un indicador de estrés oxidativo, la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHDG), y de los niveles plasmáticos de los metabolitos del NO (nitrito y nitrato).

Todos los datos reunidos fueron procesados estadísticamente mediante el análisis repetido de la varianza y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los autores no encontraron diferencias basales entre los dos grupos en relación con la prevalencia de tabaquismo, diabetes, dislipidemias, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, así como en la edad y en las cifras de PA sistólica y diastólica. Dado que los porcentajes de pacientes que recibieron IECA fueron similares en ambos grupos, se efectuó un subanálisis de los participantes que recibieron tanto estas drogas como candesartán.

En relación con el descenso de las cifras de PA, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos de uno y otro grupo. Los autores mencionan que no se describieron efectos adversos graves en el período de estudio.

En cuanto a la puntuación de las placas ateromatosas, en ambos grupos se observó un descenso dentro de los 24 meses de tratamiento que, en relación con los valores basales, resultó significativo entre los pacientes tratados con candesartán ($p = 0.015$). De la misma manera, la medición del grosor de la capa íntima y media de la arteria carótida reveló un descenso de significación estadística en este grupo ($p = 0.003$ en el primer año de seguimiento, $p < 0.0001$ transcurridos 24 meses).

El total de los participantes fue subdividido en cuatro grupos nuevos: pacientes que recibieron un IECA junto con el candesartán ($n = 21$), enfermos que sólo recibieron candesartán ($n = 29$), participantes tratados solamente con un IECA ($n = 22$) y sujetos que no recibieron una droga ni la otra ($n = 28$). En el análisis de estas nuevas cohortes, el grosor de la pared de la carótida se redujo de manera significativa solamente en los dos subgrupos que recibieron candesartán.

En relación con los niveles urinarios de 8-OHdG, en los pacientes tratados con el BRA se observó una disminución tanto a los 6 como a los 12 meses ($p = 0.004$ y $p = 0.009$, respectivamente). Si bien en los pacientes que recibieron otros tratamientos también se verificaron cifras en descenso, en ellas no se verificó significación estadística. Al recurrir nuevamente a la reclasificación en cuatro subgrupos, los autores señalan que la medición de la 8-OHdG urinaria disminuyó tanto en quienes recibieron candesartán junto con un IECA ($p = 0.030$ y $p = 0.008$ a los 6 y 12 meses, respectivamente) como en los que fueron tratados solamente con candesartán ($p = 0.024$ y $p = 0.018$), o bien sólo con un IECA ($p = 0.019$ y $p = 0.045$).

Cuando se consideraron los metabolitos del NO, éstos se encontraron más elevados en los pacientes tratados con el BRA respecto de los que recibieron otro tratamiento ($p = 0.009$ y $p = 0.003$ a los 6 y 12 meses, en igual orden). En la subdivisión en cuatro grupos, los niveles de estas sustancias se encontraron significativamente más elevados en los pacientes que recibieron la combinación de candesartán y un IECA ($p = 0.019$ a los 12 meses).

Discusión

Los investigadores afirman que la administración de candesartán provocó un descenso significativo de la PA dentro de los 12 y 24 meses de tratamiento, similar al de los otros antihipertensivos. Además, la puntuación de las placas de aterosclerosis disminuyó dentro de los 2 años, mientras que el grosor de la capa íntima y media se redujo de manera significativa con el uso de este medicamento, pero no con los otros fármacos. Lo propio ocurrió con la disminución de los niveles urinarios de la 8-OHdG y con la elevación de las cifras plasmáticas de los metabolitos del NO, dentro de los 6 y 12 meses del seguimiento.

Los autores recuerdan que la hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular. Afirman que la PA de los pacientes disminuyó del mismo modo en quienes recibieron candesartán u otro fármaco, pero el grosor de la pared vascular de las carótidas se redujo sólo en aquellos tratados con el BRA. En consecuencia, sugieren que el candesartán puede tener efectos sobre la pared vascular, independientes del descenso de la PA.

Se proponen distintos mecanismos de acción para este fenómeno, dentro de los cuales se menciona el incremento en la producción del NO. En el presente estudio se verificó el aumento de los metabolitos plasmáticos de esta sustancia en los pacientes tratados con candesartán. Sin embargo, estos niveles pueden modificarse debido a algunos factores, como el tabaquismo, la edad, la dieta y la función renal. De todos modos, no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal y no existieron diferencias en cuanto a las otras variables entre los dos grupos.

Así, se postula como un segundo mecanismo de reducción del grosor de las capas de la carótida, el descenso del estrés oxidativo en los participantes tratados con candesartán. Según

los autores, la activación del receptor tipo 1 de la angiotensina produce la liberación de superóxido, el cual puede inactivar el NO. La consecuente disminución de los niveles de este último conduce a la disfunción endotelial y a la aparición de aterosclerosis. Tanto los IECA como los BRA disminuyen la producción de radicales libres del oxígeno en la pared vascular. Los resultados de las mediciones de la 8-OHdG urinaria sugieren que el uso de estos fármacos puede normalizar el estrés oxidativo.

Conclusiones

Los investigadores sostienen que el candesartán, un antagonista del receptor tipo 1 de la angiotensina, no sólo reduce las cifras de PA sino que disminuye el espesor de la túnica íntima y media de la arteria carótida. Los autores sugieren que este fármaco tiene propiedades independientes de su efecto antihipertensivo, entre las que incluyen la posibilidad de regresión de la aterosclerosis. Explican este efecto mediante el incremento en la producción de NO y el descenso en el estrés oxidativo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/97128

3 - La Doble Dosis de Carga de 600 mg de Clopidogrel Consigue Mejor Inhibición Plaquetaria que con los Esquemas Convencionales: Resultados del Estudio Aleatorizado PREPAIR

L'Allier PL, Ducrocq G, Tardif JC y colaboradores

Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Canadá

[Clopidogrel 600-mg Double Loading Dose Achieves Stronger Platelet Inhibition than Conventional Regimens: Results from the PREPAIR Randomized Study]

Journal of the American College of Cardiology
51(11):1066-1072, Mar 2008

Todavía no se ha logrado determinar la dosis de carga ideal de clopidogrel en pacientes sometidos a cinecoronariografía y angioplastia coronaria, para lograr la antiagregación plaquetaria óptima.

En los pacientes sometidos a angioplastia coronaria (ATC) debe lograrse la antiagregación plaquetaria óptima, para la que se utiliza un esquema estándar que combina aspirina y clopidogrel. Con una dosis de carga (DC) de este fármaco se consigue antiagregación más potente y rápida que sin esta dosis, por lo que se la recomienda antes de la intervención. Sin embargo, no se han demostrado mayores beneficios con DC de 900 mg respecto de 600 mg, debido, probablemente, a la limitación de la absorción del fármaco o a una eficacia acumulativa dependiente del tiempo. Ambas DC se han comparado en forma independiente pero no entre sí y tampoco se ha estudiado la eficacia de la administración de 2 DC de 600 mg separadas por 18 a 24 horas, por lo que la DC ideal se desconoce.

En este estudio, los autores compararon el grado de antiagregación de 3 DC diferentes en pacientes sometidos a coronariografía y ATC, incluyendo una DC doble de 600 mg.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes sometidos a coronariografía o ATC programada y se excluyeron aquellos con angina

inestable, infarto agudo o reciente, en tratamiento con inhibidores IIb/IIIa, accidente cerebrovascular en los 3 meses previos, sangrado activo, diátesis hemorrágica, cáncer, plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$, creatinina $> 180\ \text{mmol/l}$, enfermedad hepática grave, alergia a las tienopiridinas o que recibieran anticoagulantes orales y tuvieran tiempo de protrombina mayor de 1.5 veces el valor de control.

Se dividió a los participantes en tres grupos: el grupo A recibió 300 mg de clopidogrel el día anterior al procedimiento (15 horas o más antes) y 75 mg el día de la intervención, el grupo B fue tratado con 600 mg de la misma droga el día del procedimiento y el grupo C fue asignado a 600 mg el día anterior (15 horas o más antes) y 600 mg el día de la coronariografía o la ATC. Todos recibieron 75 mg de clopidogrel durante al menos 30 días luego del procedimiento.

En todos los casos se efectuó la agregometría en sangre periférica y se determinó el efecto sobre la agregación pico (AP) y la agregación tardía (AT) a los 2 y 6 minutos, respectivamente, luego del tratamiento de la muestra de sangre con el agregado de adenosina difosfato (ADP) en concentraciones de $5\ \mu\text{mol/l}$ o $20\ \mu\text{mol/l}$.

El criterio principal de valoración fue la AP, en tanto que los secundarios fueron la AT, la inhibición porcentual de la PA posterior a la ATC y la prevalencia de pacientes que no respondieron al tratamiento con clopidogrel. También se valoró la incidencia de mortalidad, infarto o necesidad de revascularización hasta 30 días después del procedimiento, o de complicaciones vasculares o hemorrágicas (sangrados graves, como los intracraneales, o con descenso de la hemoglobina, mayor de 5 g/dl; sangrados leves, con caída de la hemoglobina menor de 5 g/dl; complicaciones en el sitio de punción, como hematoma, pseudoaneurisma o fístula arteriovenosa; o trombocitopenia con plaquetas $< 70\ 000/\text{mm}^3$). Para determinar la falta de respuesta a la terapia con clopidogrel se establecieron tres umbrales diferentes: inhibición de la AP $< 10\%$, $< 20\%$ o $< 40\%$.

En el análisis estadístico se evaluó la diferencia entre variables continuas con el examen de la varianza y, para variables categóricas, se utilizó la prueba de χ^2 . Cuando correspondió, también se empleó la prueba exacta de Fisher. Para determinar la inhibición posterior a la ATC de la AP se analizó la covarianza, que incluyó diferentes variables.

Resultados

Las características basales de los pacientes fueron similares entre los tres grupos, con una mayor prevalencia de diabetes en los grupos A y B. De todos modos, el ajuste estadístico según la presencia o no de esta enfermedad no alteró ningún resultado.

La inhibición porcentual de la AP fue mejor en el grupo C (31.4% para el grupo A, 29% para el B y 49.5% para el C; $p < 0.0001$) con el agregado de $5\ \mu\text{mol/l}$ de ADP y también al administrar $20\ \mu\text{mol/l}$ (22.4%, 22.3% y 39.8%, respectivamente; $p < 0.0001$). La AP no varió en la determinación basal, pero fue muy diferente luego del agregado de ADP. La comparación entre el grupo C y los otros dos grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0.0002$ frente al grupo A y $p < 0.0001$ frente al grupo B), mientras que la comparación entre los grupos A y B no lo fue ($p = 0.62$).

Por su parte, la AT también fue más potente en el grupo C (54.1% para el grupo A, 57.7% para el B y 81.1% para el C) con el tratamiento con $5\ \mu\text{mol/l}$ de ADP ($p < 0.0001$). Lo mismo se observó con $20\ \mu\text{mol/l}$ de ADP (36.7%, 40.5% y 68.0%, respectivamente; $p < 0.0001$). Tampoco se verificaron cambios en la AT basal con ambos esquemas ($p = 0.09$ y $p = 0.12$, en igual orden), pero sí luego del agregado de ADP ($p < 0.0001$). La comparación entre el grupo C y los otros dos grupos resultó significativa ($p < 0.0001$ frente a cada uno de los grupos), mientras que la comparación entre los grupos A

y B no resultó sustancial. La inhibición porcentual de la AP posterior a la ATC fue de 21.0% en el grupo A, 28.4% en el grupo B y 59.8% en el grupo C ($p < 0.0001$ al comparar el grupo C frente al grupo A; $p = 0.0005$ al comparar frente al grupo B; y $p = 0.25$ entre los grupos A y B).

No se hallaron pacientes que no respondieran al tratamiento con clopidogrel en el grupo C al utilizar el valor umbral $< 10\%$ de inhibición de la AP con respecto a los otros grupos con el agregado de $5\ \mu\text{mol/l}$ de ADP. Al usar los valores umbrales $< 20\%$ o $< 40\%$ se encontró una ventaja significativa en este grupo respecto de los otros dos ($p = 0.001$ y $p = 0.0002$, respectivamente). Al considerar el agregado de $20\ \mu\text{mol/l}$ de ADP se observaron resultados similares.

No se produjeron muertes ni reinternaciones por infarto, tampoco hubo necesidad de revascularización dentro de los 30 días. La elevación de los niveles de troponina T posterior a la ATC fue rara y de incidencia similar entre los grupos (2 casos [22%] en el grupo A, otros 2 [18%] en el grupo B y 3 [21%] en el grupo C; p de Fisher = 1.0). Tampoco se produjeron sangrados graves y la incidencia de sangrados leves fue baja (3 casos en el grupo A, 8 en el B y 4 en el C; $p = 0.19$) y relacionada con los sitios de punción.

El fármaco estudiado fue bien tolerado y no se observaron casos de alergia a éste.

Discusión

Entre los hallazgos de este estudio, el más importante señaló la mayor inhibición de la agregación plaquetaria lograda con una DC doble de 600 mg de clopidogrel con respecto a una única dosis o a una dosis de 300 mg seguida de otra dosis de 75 mg antes de una coronariografía o ATC. También se demostró que el esquema con DC de 300 mg seguida de la dosis de 75 mg permite una inhibición de la agregación similar a la obtenida con la DC de 600 mg.

La mayor inhibición de la agregación podría deberse a la mayor concentración plasmática de la droga y sus metabolitos activos. No se ha logrado obtener una inhibición mayor con 900 mg del fármaco, lo que sugiere que la absorción intestinal es un factor limitante. Este impedimento podría superarse con la administración de dos dosis de 600 mg, separadas por al menos 18 a 24 horas entre sí. El clopidogrel es una prodroga inactiva metabolizada a su forma activa por un mecanismo no saturable, por lo que se estimaba que la DC doble podría lograr una inhibición más potente. La mayor concentración del metabolito activo podría aumentar la saturación de los receptores P2Y₁₂, que suele ser parcial con los esquemas habituales. Además, se podrían bloquear otros receptores con un efecto antiagregante mayor.

En este estudio se observó un fenómeno de *catch up* dependiente del tiempo luego de una DC de 300 mg en comparación con la DC de 600 mg. En los grupos A y B no se hallaron diferencias en la intensidad de la antiagregación al momento de la angiografía, a pesar de la DC diferente. Es probable que, aunque la concentración pico del metabolito activo del clopidogrel sea menor con la DC de 300 mg, la duración de la exposición al fármaco se compense si la depuración de este metabolito es más lenta de lo que se cree. El efecto de la dosis adicional de 75 mg de clopidogrel el día del procedimiento también puede potenciar el efecto de la DC de 300 mg o inhibir las plaquetas producidas entre esta última y la dosis adicional. Por lo tanto, una DC menor, administrada con antelación suficiente (por ejemplo, más de 15 horas antes de la ATC), podría ser equivalente a una DC administrada poco antes del procedimiento.

La falta de respuesta al clopidogrel también es importante, dado que se asocia con mayor tasa de eventos, por lo que los autores sugieren que no debería ser subestimada. Algunos

investigadores han demostrado que el tratamiento previo con 600 mg de clopidogrel reduce los infartos y los eventos isquémicos cercanos a la ATC, respecto de una DC de 300 mg, y que la falta de respuesta *in vitro* al clopidogrel es un predictor independiente de trombosis de la endoprótesis en pacientes con *stents* liberadores de drogas. Dado que en este estudio se empleó un esquema terapéutico que permite una antiagregación más potente, a la vez que disminuye la proporción de pacientes que no responden al tratamiento, sin aumentar la tasa de sangrados, los expertos consideran que debería producirse una reducción en la incidencia de eventos, aunque se necesitan nuevos estudios para confirmarlo.

Conclusiones

Una DC doble de 600 mg de clopidogrel (la primera, 15 horas antes del procedimiento y la segunda, durante la mañana del día de la intervención) produce mayor antiagregación que la lograda con los esquemas convencionales. Además, la DC de 300 mg, 15 horas o más antes del procedimiento más una dosis adicional de 75 mg el día de la intervención, provocan antiagregación equivalente a la conseguida con una sola dosis de 600 mg administrada el día del procedimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100949

4 - Relación entre el Beneficio Clínico del Aumento del Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad y los Niveles de Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad en Pacientes con Enfermedad Coronaria (Análisis del *Bezafibrate Infarction Prevention Trial*)

Goldenberg I, Benderly M, Behar S y colaboradores

Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

[Relation of Clinical Benefit of Raising High-Density Lipoprotein Cholesterol to Serum Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Coronary Heart Disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial)]

American Journal of Cardiology 103(1):41-45, Ene 2009

El beneficio que aporta el incremento de los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares fue mayor en los individuos con niveles basales bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

Ya se ha demostrado el aumento del riesgo cardiovascular en individuos con niveles plasmáticos bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), incluso con niveles muy bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Sin embargo, poco se conoce acerca de los resultados asociados con el incremento del HDLc. Por lo tanto, el presente estudio se diseñó con el fin de valorar la relación entre el resultado clínico de la modificación de los niveles de HDLc, en una población de 3 020 pacientes con enfermedad coronaria (EC), aleatorizados en el estudio *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP).

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

Métodos

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que valoró el impacto del tratamiento con bezafibrato en la incidencia de eventos coronarios graves y mortalidad, en pacientes con EC.

Para participar en el ensayo, fueron evaluados 3 122 sujetos, de entre 45 y 74 años, con antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable. Los niveles plasmáticos de colesterol total debían encontrarse entre 180 y 250 mg/dl, los niveles de LDLc debían ser menores de 180 mg/dl, los de triglicéridos (TG) inferiores a 300 mg/dl y de HDLc, menores de 45 mg/dl.

Los 3 020 pacientes que cumplieron con estos criterios fueron aleatorizados a recibir 400 mg diarios de bezafibrato o placebo, con un seguimiento promedio de 7.9 años.

Para el análisis estadístico, los investigadores dividieron a los individuos en tres grupos de acuerdo con sus niveles basales de LDLc: niveles bajos (< 129 mg/dl), intermedios (130 a 159 mg/dl) o elevados (> 160 mg/dl). Se estableció como criterio principal de valoración la presencia de infarto de miocardio no fatal o muerte por causas cardíacas.

Resultados

Si bien las características clínicas fueron similares en los tres grupos, los individuos del grupo de LDLc más elevado fueron de más edad y con mayor proporción de mujeres. Además, se observó una tendencia, entre los sujetos con enfermedad vascular periférica, a tener niveles mayores de LDLc, mientras que aquellos con mayor índice de masa corporal se distribuyeron preferentemente en el grupo de LDLc más bajo.

La administración del fármaco en estudio fue pareja en los tres grupos. Sin embargo, los hipolipemiantes que habitualmente recibían los pacientes antes del estudio fueron administrados en mayor proporción en el grupo con LDLc elevado. En este sentido, luego de 2 años de seguimiento, la proporción de sujetos en tratamiento con estatinas fue del 64% en el grupo de LDLc elevado, del 49% en el de LDLc intermedio y del 43% en el de LDLc bajo ($p < 0.001$).

El resto de los hipolipemiantes se administró en menor proporción que las estatinas, sin diferencias entre los tres grupos.

Los niveles promedio de LDLc fueron de 122, 146 y 169 mg/dl, para los grupos de LDLc bajo, intermedio y elevado, respectivamente. Además, los sujetos del primer grupo presentaron niveles menores de HDLc y más elevados de TG.

Si bien la magnitud de la variación del perfil lipídico fue significativamente diferente entre los tres subgrupos de LDLc, se observó una dispersión importante de estas variaciones. De todos modos, la reducción de los niveles de LDLc mostró una correlación positiva con sus niveles basales, así como las modificaciones de los de HDLc y TG fueron inversamente proporcionales a los niveles basales de LDLc.

Adicionalmente, los investigadores observaron que el 18% de los individuos presentó el criterio principal de valoración (infarto no fatal o muerte por causa cardíaca), sin diferencias significativas entre los tres subgrupos.

Luego del análisis multivariado, se verificó que el beneficio producido por el incremento de los niveles de HDLc fue inversamente proporcional al nivel basal de LDLc. De hecho, la reducción de eventos fue del 29% en el grupo de LDLc bajo, mientras que no fue significativa en el grupo de LDLc elevado. Finalmente, en relación con la reducción de los niveles de TG, los investigadores informaron una tendencia similar que la registrada con el incremento del HDLc.

Discusión

Los autores consideran haber demostrado que, en pacientes con EC y niveles de HDLc bajos, el beneficio de la modificación

de los niveles de HDLc y TG fue mayor en aquellos que presentaban LDLc basal bajo. Por otro lado, el beneficio clínico de las variaciones en los niveles de LDLc fue mayor a medida que el valor de inicio era más elevado. Por lo tanto, refieren que el objetivo del tratamiento hipolipemiente debe ser corregir tanto los niveles de LDLc, como los de HDLc y TG, para optimizar así la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular que sólo suele basarse en la modificación de los niveles de LDLc.

Esta opinión está apoyada en los resultados de estudios previos, como los del análisis *post hoc* del *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, que demostraron que los pacientes con niveles bajos de HDLc y de TG y elevados de LDLc presentaron mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares que los individuos con LDLc elevado en forma aislada.

Además, un análisis reciente del estudio *Treating to New Targets (TNT)* demostró que los niveles bajos de HDLc son predictores de riesgo de eventos cardiovasculares graves.

También refieren que diferentes investigaciones han mostrado que el incremento de los niveles de HDLc se asocia con la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. De hecho, un metanálisis de cuatro estudios prospectivos informó que, por cada 1 mg/dl de aumento de los niveles de HDLc, el riesgo de estos episodios disminuye un 2% en varones y 3% en mujeres.

Según los investigadores, este estudio sugiere que el beneficio de incrementar los niveles de HDLc es notablemente mayor en sujetos con niveles de LDLc bajos. El mecanismo que explica estos hallazgos estaría relacionado con el riesgo relativo que aporta cada uno de los niveles de LDLc por separado, al analizar el riesgo global de eventos cardiovasculares. En este sentido, el *Prospective Pravastatin Pooling Project* demostró que los niveles de HDLc y TG fueron predictores más fuertes de eventos cardiovasculares recurrentes en individuos con LDLc bajo que en aquellos con niveles más elevados.

Los autores admiten que las tres categorías no se basaron en grupos aleatorizados, por ser un análisis *post hoc* del estudio BIP. Asimismo, el beneficio asociado con la variación en el perfil lipídico puede verse influenciado por el tratamiento con otros hipolipemiantes no estudiados.

Por otro lado, hacen notar que durante la realización del ensayo mencionado, la prescripción de estatinas fue baja, hecho que limita la aplicabilidad clínica de los hallazgos en la actualidad, dado el uso generalizado de estos fármacos para el tratamiento de la dislipidemia.

En conclusión, se requiere de nuevos estudios aleatorizados que analicen el beneficio en la prevención secundaria de la terapéutica hipolipemiente combinada en individuos con niveles bajos de HDLc.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103341

5 - Pronóstico a Corto y Largo Plazo de los Pacientes con Fibrilación Auricular y Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST o sin Ella

Lopes RD, Pieper KS, Granger CB y colaboradores

Duke University Medical Center, Durham, EE.UU. y otros centros participantes

[Short- and Long-Term Outcomes Following Atrial Fibrillation in Patients with Acute Coronary Syndromes with or without ST-Segment Elevation]

Heart 94(7):867-873, Jul 2008

La fibrilación auricular se asocia con peor pronóstico y aumento de la mortalidad a corto y a largo plazo en todos los pacientes con síndrome coronario agudo, si bien es más frecuente en los sujetos con elevación del segmento ST.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica. Asimismo, es una complicación habitual del infarto agudo de miocardio (IAM), con una incidencia del 5% al 23%. La mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCA-ST), pero existen pocos datos acerca del pronóstico clínico de los sujetos que presentan FA en el contexto global de todos los síndromes coronarios agudos (SCA).

Los autores se propusieron realizar el análisis de las variables que se asocian con la aparición de esta arritmia y el pronóstico tanto a corto como a largo plazo, de manera independiente de la forma de presentación electrocardiográfica del SCA.

Métodos

Se obtuvo información de una base de datos combinada de 120 566 pacientes con SCA en los que se diagnosticó FA como complicación durante la internación. Los 84 161 sujetos con SCA-ST habían participado de los estudios GUSTO I, GUSTO IIB, GUSTO III, ASSENT 2, ASSENT 3 y ASSENT 3 Plus. Los 36 405 individuos con SCA sin elevación del segmento ST habían formado parte de los ensayos GUSTO IIB, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B y SINERGY.

Se registraron la edad, el sexo, la raza, el tabaquismo, los antecedentes cardiovasculares (hipertensión arterial, IAM, cirugía de revascularización), presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, clase de la clasificación de Killip, la región geográfica y la presencia de alteración en el segmento ST.

Se definió para el seguimiento una fase aguda (desde el primero al séptimo día de internación) y una fase crónica (a partir del octavo día).

Las variables reunidas fueron procesadas estadísticamente con modelos de correlación y se estableció como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

La prevalencia de FA durante la internación fue de 7.5% para el total de la población estudiada, de 8% entre los pacientes con SCA-ST y del 6.4% en los sujetos con SCA sin elevación del segmento ST.

Según los autores, los individuos con FA tenían, en general, edad más avanzada y mayor probabilidad de ser diabéticos y del sexo femenino.

En líneas generales, las personas que presentaron FA recibían con menor frecuencia aspirina, beta bloqueantes y nitritos. Los investigadores señalan que éstos fueron similares entre los pacientes con SCA-ST y los que tenían un SCA sin elevación del segmento ST, con la excepción del uso de

bloqueantes cálcicos, más usados por los últimos. Por otra parte, los enfermos con FA y sin elevación del segmento ST habían sido sometidos a cateterismo cardíaco con más frecuencia ($p < 0.001$).

De acuerdo con los autores, el mayor predictor de la aparición de FA durante la internación fue la edad (*odds ratio* [OR] = 1.72). Otros factores asociados con la arritmia fueron la frecuencia cardíaca de al menos 85 lpm (OR = 1.29), la residencia en Europa occidental ($p < 0.001$ en comparación con los EE.UU.), la categoría IV de Killip (OR = 1.34 con relación con la categoría I), el diagnóstico de SCA-ST (OR = 1.41), la raza blanca (OR = 1.65) y la presión sistólica mayor de 110 mm Hg (OR = 0.93 por cada 10 mm Hg).

Asimismo, los investigadores describen cuatro interacciones significativas entre ambas categorías de SCA. La asociación entre la aparición de FA con el sexo femenino y el antecedente de cirugía de revascularización coronaria fue mayor entre los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (OR = 0.59 y OR = 0.75, respectivamente). En cambio, sólo se observó menor riesgo de FA en relación con mayor presión sistólica en los sujetos con SCA-ST (OR = 0.90), aunque esta asociación se presentó exclusivamente con valores de presión arterial menores de 110 mm Hg, ya que por encima de esa cifra el riesgo fue similar para ambas formas de SCA.

En otro orden, los expertos destacan que la mortalidad dentro de los primeros 7 días resultó más elevada entre todos los individuos con FA. Esta relación fue más pronunciada en los pacientes sin elevación del segmento ST (*hazard ratio* [HR] = 2.30) que en aquellos con SCA-ST (HR = 1.65), si bien la mayor tasa de mortalidad fue significativa para ambos grupos ($p < 0.001$).

La presencia de FA también se correlacionó con una mayor tasa de mortalidad a largo plazo (8 días a un año) en ambos grupos ($p < 0.001$), con una tendencia levemente más importante entre los participantes con SCA-ST ($p = 0.038$). Sin embargo, la interacción entre la FA y el diagnóstico de SCA-ST perdió relevancia estadística cuando en el modelo de análisis se incluyó la indicación de beta bloqueantes y de antagonistas de los canales de calcio al momento del alta hospitalaria ($p = 0.401$).

Además, la prevalencia de accidente cerebrovascular a corto plazo fue 3 veces mayor en los pacientes sin elevación del segmento ST (RR = 3.45). De todos modos, la FA se asoció con riesgo elevado de accidente cerebrovascular a largo plazo en ambos grupos (HR = 3.60 y HR = 2.90 para el SCA-ST y el SCA sin cambios del segmento ST, respectivamente).

Asimismo, la aparición de hemorragia moderada o grave se vinculó significativamente con la FA en las dos formas de presentación del SCA, con un HR ajustado más importante en los sujetos sin elevación del segmento ST ($p < 0.001$ para la interacción).

Discusión

Los investigadores afirman que la FA es una complicación frecuente del SCA que se asocia de manera independiente con mayor riesgo de mortalidad a largo plazo. De la misma manera, esta arritmia se correlacionó con la mortalidad a corto plazo, el accidente cerebrovascular y la hemorragia, tanto en los pacientes con SCA-ST como en aquellas personas sin elevación del segmento ST.

Debido a la alta tasa de mortalidad temprana de los enfermos con SCA-ST, la relación entre la FA y la mortalidad pudo verse distorsionada por los fallecimientos que se produjeron antes de la aparición de la arritmia.

El 32% de las muertes de los individuos con diagnóstico de SCA-ST se produjeron dentro de las primeras 24 horas, en comparación con el 5% en los sujetos con SCA sin elevación del segmento ST.

Con la excepción de la mortalidad a largo plazo, todos los riesgos asociados con la FA fueron más elevados en las personas con SCA sin elevación del segmento ST. Los investigadores atribuyen esta diferencia a que estos pacientes no sólo tenían, en general, edad más avanzada, sino que presentaron con mayor frecuencia antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, FA crónica, IAM y accidente cerebrovascular. En cambio, después de transcurridos los primeros 7 días del SCA, la FA se relacionó con mayor mortalidad a largo plazo tanto en los individuos con SCA-ST como en aquellos sin cambios en el segmento ST. De la misma manera, la aparición de esta arritmia se relacionó con algunas complicaciones en la internación, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia mitral aguda, la hipotensión sostenida y el *shock* cardiogénico.

En coincidencia con algunas publicaciones previas, los autores identificaron algunas variables predictoras de la FA en el SCA, pero destacan que el presente ensayo es el primero en el que se analizan las diferencias vinculadas con los cambios del segmento ST.

En cuanto a la menor prevalencia de FA en los pacientes con SCA de Europa occidental, consideran que puede fundamentarse en las características clínicas de los enfermos, así como en las variaciones en el tratamiento en distintas partes del mundo.

Por otro lado, pese a coincidir con los resultados de otros estudios, no se conoce el motivo de la mayor predisposición de los individuos de raza blanca a tener FA. En cambio, el sexo femenino y la realización de cirugía de revascularización miocárdica se asociaron con menor riesgo de FA durante la internación.

En el análisis de los datos no pudo distinguirse entre esta arritmia y el aleteo auricular, debido a que estas alteraciones del ritmo cardíaco fueron registradas como una variable única en la mayor parte de las bases de datos. De todos modos, ambas arritmias pueden coexistir y se especula que sus consecuencias clínicas son similares.

Conclusiones

La FA es frecuente tanto en los pacientes con SCA-ST como en aquellos sin esta alteración en el electrocardiograma. Si bien la FA se asocia con mal pronóstico a corto y largo plazo, en este trabajo se remarcan las diferencias entre ambos grupos. Aunque, en general, los resultados fueron similares para todos los participantes, la edad avanzada y la taquicardia fueron los principales predictores de la aparición de FA durante la internación.

Los autores concluyen que la FA se relacionó de manera independiente con mal pronóstico en todos los pacientes con SCA que participaron de los trabajos analizados, pese a las diferencias poblacionales vinculadas con la edad, los factores de riesgo y el momento de realización de los ensayos. Una mejor comprensión de estos resultados puede resultar útil para lograr la adecuada atención de las personas que tienen esta arritmia en el contexto de un SCA.



Información adicional en

<http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99931>

6 - El Síndrome de Brugada y su Relación con el Sistema Nervioso Autónomo y el Síncope Vasovagal

Hermosillo AG, Cárdenas M, Márquez MF, Vallejo M

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Tlapan México

[El Síndrome de Brugada y su Relación con el Sistema Nervioso Autónomo y el Síncope Vasovagal]

Archivos de Cardiología de México 78(1):7-10, Ene 2008

Es muy posible que exista una asociación entre el síncope vasovagal y el síndrome de Brugada en pacientes jóvenes, por lo que una interpretación errónea de las causas de los episodios sincopales puede conducir a la minimización del riesgo de muerte súbita y a la utilización de medidas terapéuticas inadecuadas.

El síndrome de Brugada (SB) es una enfermedad cardíaca caracterizada por la presencia de arritmias ventriculares graves, muerte súbita y un patrón electrocardiográfico con morfología de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas con onda T negativa.

El papel del sistema nervioso autónomo en la aparición de la fibrilación ventricular (FV) en el SB es bastante complejo. La FV y la muerte súbita se presentan en el reposo o durante el sueño, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades. Los patrones electrocardiográficos no sólo varían en el tiempo sino que pueden verse modificados por el ejercicio o por los fármacos con cierta influencia sobre el sistema nervioso autónomo. La infusión de isoproterenol y el ejercicio disminuyen los signos electrocardiográficos del SB, lo cual sugiere que la actividad simpática puede modificar el sustrato de la enfermedad. Las drogas antiadrenérgicas (beta bloqueantes adrenérgicos o prazosín), los agonistas de receptores alfa adrenérgicos (noradrenalina) y los fármacos parasimpaticomiméticos o bloqueantes de los canales de sodio (ajmalina, flecainida o procainamida) pueden acentuar los signos electrocardiográficos.

El posible papel del sistema nervioso autónomo en la patogenia de las arritmias del SB se ve reflejado en las características clínicas y en la variabilidad de las características electrocardiográficas. Sobre la base de investigaciones previas se comunicó la existencia de un desequilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático como factor de predisposición de las arritmias que caracterizan a este síndrome.

Los hallazgos observados a partir del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en los registros de Holter de 24 horas de los pacientes con SB sugieren una estrecha relación entre la elevación del segmento ST y el aumento del tono vagal. En otras investigaciones se observó el aumento repentino de la actividad vagal, inmediatamente antes de la presentación de la FV.

Los investigadores estudiaron los patrones circadianos de la actividad simpática y parasimpática, mediante la comparación de los cambios de VFC en 24 horas entre un grupo de pacientes con SB y un grupo control. Se encontró que los individuos con SB presentaron menor VFC durante la noche que el grupo control, lo cual sugiere que los primeros presentan aumento anormal del tono simpático durante la noche o bien disminución nocturna del tono vagal.

La realización de un centellograma con un análogo de la noradrenalina, como el ¹²³I-MIBG, permite la evaluación no invasiva y cuantitativa de los cambios de concentración del neurotransmisor que se producen como resultado de la liberación y el reingreso en la hendidura sináptica. Wichter y col. observaron un movimiento anormal en un paciente con

SB y llegaron a la conclusión de que había disminución del efecto simpático a nivel cardíaco. Si bien parece poco probable que este hecho se deba al aumento de la actividad simpática, tampoco queda del todo claro el papel que esta función disminuida pueda tener en la arritmogénia en el SB.

Los sistemas simpático y parasimpático presentan una compleja interacción. El reingreso disminuido de noradrenalina y adrenalina en la hendidura sináptica aumenta el tono vagal durante el reposo.

Es necesario llevar a cabo más investigaciones clínicas para el estudio de los sistemas simpático y parasimpático, con una valoración cuantitativa de la liberación y recaptura de los neurotransmisores en la hendidura sináptica y de la densidad de los receptores postsinápticos, con el objeto de aclarar el papel del sistema nervioso autónomo. Estos estudios ayudarán a comprender la fisiopatología y la arritmogénesis del SB y contribuirán a la elección del tratamiento adecuado para esta compleja enfermedad.

Síncope vasovagal y SB

Se realizó una revisión de 104 pacientes con diagnóstico de SB, sintomáticos, con patrones electrocardiográficos característicos. De este grupo, 76 (13%) individuos presentaron FV y 28 (27%), síncope. En otro estudio de cohorte que incluyó 30 pacientes sintomáticos con diagnóstico clínico y electrocardiográfico de SB, se observó que 13 sujetos (44%) presentaron síncope y de los restantes 17 (56%) que habían sobrevivido a un paro cardiocirculatorio, 14 (82%) tenían antecedentes de síncope. Debe tenerse en cuenta el diagnóstico de SB en todas las personas que presenten episodios sincopales y que tengan antecedentes familiares de muerte súbita.

No se ha encontrado mucha bibliografía que proporcione información acerca de la asociación entre el SB y el síncope vasovagal. Uno de los investigadores describió el caso de un joven con antecedentes familiares de muerte súbita, que presentaba episodios casi sincopales y síncope en respuesta a la prueba de inclinación con mesa basculante. Este paciente presentó un patrón electrocardiográfico de SB desencadenado por la administración de procainamida. No se observaron arritmias en el estudio electrofisiológico, por lo que se indicó tratamiento conservador. Se realizó un seguimiento de 18 meses durante los cuales el joven se mantuvo asintomático. En otro estudio de cohorte en el que participaron sujetos con alto riesgo de SB en tratamiento con quinidina se encontró un paciente con síncope vasovagal y prueba de inclinación positiva. En este caso no fue necesaria la implantación de un cardiodesfibrilador, debido a la eficacia de la quinidina en la prevención de la FV durante el estudio electrofisiológico.

Otros investigadores comunicaron el caso de un hombre de 37 años, con historia familiar de muerte súbita, que había presentado episodios sincopales a los 7 y a los 17 años, tenía una prueba de inclinación positiva y signos electrocardiográficos típicos de SB. No se observaron arritmias en el estudio electrofisiológico, pero el paciente presentó tres episodios sincopales durante el sueño, por lo que se interpretó como un falso negativo del estudio y se decidió implantar un cardiodesfibrilador. Se informó, además, otro caso clínico de un paciente de 21 años, con antecedentes de síncope y cambios electrocardiográficos compatibles con SB. La prueba de inclinación con mesa basculante fue positiva. Este sujeto presentó arritmia maligna, por lo que requirió la implantación de un cardiodesfibrilador.

Brugada y col. analizaron la historia clínica de una paciente de 40 años, con síncope recurrente, prueba de inclinación positiva, electrocardiograma normal y sin antecedentes familiares de muerte súbita. Durante el estudio electrofisiológico se desencadenó una FV con dos latidos

prematuros, considerada un hallazgo no significativo debido a los antecedentes de la paciente. Se indicó tratamiento con propanolol por vía oral. A las 2 semanas, la mujer presentó episodios sincopales recurrentes y se constataron extrasístoles ventriculares aisladas en el electrocardiograma, por lo que se indicó flecainida. Dos días después, la paciente concurre al servicio de urgencias con síncope recurrente y cambios electrocardiográficos compatibles con SB que desaparecieron al suspender la flecainida. La administración de procainamida por vía intravenosa dejó al descubierto el patrón eléctrico del SB. Finalmente, se decidió la implantación de un cardiodesfibrilador y quedó demostrado que el síncope se debía a arritmias ventriculares.

En las personas jóvenes es muy posible que exista una asociación entre síncope vasovagal y SB. No deben desestimarse las causas de los episodios sincopales, ya que esto puede conducir a la minimización del riesgo de muerte súbita y a la utilización de medidas terapéuticas insuficientes.

Los autores concluyen que los pacientes con SB y síncope vasovagal representan un gran desafío para los médicos y consideran que es preferible la implantación de un cardiodesfibrilador antes que asumir que los episodios sincopales son de origen vasovagal. Reconocen, además, la necesidad de realizar más estudios para profundizar los conocimientos acerca de esta compleja enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99861

7 - Acceso Radial en Comparación con el Femoral durante la Coronariografía y su Impacto sobre el Sangrado Grave y los Eventos Isquémicos: Artículo de Revisión y Metaanálisis de Estudios Aleatorizados

Jolly SS, Amlani S, Mehta SR y colaboradores

McMaster University, Hamilton, Canadá y otros centros participantes

[Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography or Intervention and the Impact on Major Bleeding and Ischemic Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials]

American Heart Journal 157(1):132-140, Ene 2009

Durante el cateterismo, el acceso radial redujo el sangrado grave, con una tendencia a la reducción de eventos isquémicos, respecto del acceso femoral.

Si bien el acceso femoral ha sido el más utilizado para la realización de las coronariografías en las últimas décadas, algunos estudios demostraron que el acceso radial reduce el número de complicaciones locales (isquemia local o complicaciones hemorrágicas). Sin embargo, menos del 10% de los procedimientos se realiza por esta vía. Algunos cardiólogos intervencionistas sostienen que la menor incidencia de complicaciones del sitio de punción con el acceso radial se encuentra contrarrestada por la mayor dificultad técnica del procedimiento y la mayor exposición a radiación que este acceso produce.

Diversos trabajos han demostrado que el sangrado grave en un procedimiento hemodinámico es un predictor independiente de riesgo de muerte o eventos isquémicos. De hecho, los estudios que redujeron el riesgo de sangrado, también mostraron menos incidencia de mortalidad por síndromes coronarios agudos.

Los mecanismos que pueden incrementar el riesgo de eventos isquémicos asociados con el sangrado grave pueden ser la activación de la cascada de coagulación por el sangrado, la suspensión de antitrombóticos y las reacciones adversas a las transfusiones.

Los expertos efectuaron el presente metanálisis con el fin de definir si el acceso radial reduce la incidencia de sangrado grave y si esta disminución implica una reducción de la mortalidad por eventos isquémicos.

Métodos

Los expertos analizaron las bases de datos de Medline, Central y EMBASE, en busca de estudios realizados entre 1980 y 2008. Además, buscaron resúmenes de conferencias de las sociedades de cardiología estadounidenses y europeas entre enero de 2003 y abril de 2008. Fueron seleccionados todos los estudios aleatorizados que compararon los accesos radial y femoral en pacientes sometidos a coronariografías, y en los que se evaluó la presencia de sangrado grave, infarto de miocardio (IM), duración del procedimiento y estadía hospitalaria.

Los investigadores definieron sangrado grave a la presencia de alguno de los siguientes: sangrado fatal, hemorragia intracranial, sangrado asociado con una caída de la concentración de hemoglobina mayor de 3 g/dl o sangrado que requirió transfusiones o cirugías. También obtuvieron la información acerca de la incidencia de muerte, IM, accidente cerebrovascular (ACV), complicaciones en el sitio de punción, incapacidad de atravesar la lesión coronaria con la cuerda, el balón o el *stent*, la duración del procedimiento y el tiempo de internación.

Para el análisis estadístico, fueron combinados los diferentes estudios con sus riesgos calculados con los intervalos de confianza del 95%.

Para evaluar el sangrado grave se realizó un análisis secundario de las diferencias de riesgo.

Resultados

Luego del análisis inicial de 1 376 resúmenes, fueron seleccionados 28 artículos de revisión completos, de los cuales 23 cumplieron con los criterios de inclusión.

Para el criterio de valoración de sangrado grave, 18 estudios presentaron información disponible, aunque algunos –muy pequeños– no registraron eventos. La incidencia de sangrado grave fue del 0.05% en el grupo con acceso radial, respecto de un 2.3% en el grupo de acceso femoral ($p < 0.001$). El análisis de subgrupos demostró que el beneficio otorgado por el acceso radial fue similar para todos los grupos. La reducción absoluta del riesgo de sangrado fue del 1.4%. Sin embargo, el mayor beneficio absoluto se presentó en el contexto de la angioplastia primaria o de rescate en los casos de IM con elevación del segmento ST, con una reducción absoluta del 3.1%.

Para el criterio de valoración combinado de muerte, IM o ACV se verificó un 2.5% de eventos en el grupo de acceso radial respecto del 3.8% en el grupo de acceso femoral, sin ser significativa esta diferencia. Sin embargo, el análisis de sensibilidad demostró el beneficio del acceso radial en varios subgrupos.

En relación con la mortalidad, hubo una diferencia no significativa a favor del acceso radial, con una prevalencia del 1.2% contra un 1.8% en el grupo de acceso femoral. Además, las tasas de IM y ACV fueron similares en ambos grupos.

Los investigadores encontraron que la incidencia de entrecruzamiento entre la realización del procedimiento en ambos accesos fue del 5.9% para el acceso radial y del 1.4% para el femoral ($p < 0.001$). Además, en el acceso radial observaron una tendencia a mayor número de fracasos en

atravesar las lesiones con la cuerda, el balón o el *stent* (4.7% para el acceso radial contra 3.4% para el acceso femoral; $p = 0.20$).

Finalmente, se verificó que el acceso radial se asoció con una mayor duración del procedimiento, con una diferencia promedio de 3.1 minutos. Sin embargo, esta diferencia no fue relevante cuando el estudio fue realizado por expertos en procedimientos de este tipo.

Discusión

Los investigadores refieren que, en pacientes sometidos a coronariografía, el acceso radial redujo el riesgo de sangrado grave en un 73% respecto del acceso femoral. También observaron una tendencia a la reducción del criterio de valoración compuesto de muerte, IM o ACV al efectuar el acceso radial. Sin embargo, dada la baja tasa de eventos, este resultado no tuvo el suficiente poder estadístico para demostrar una diferencia significativa.

Señalan que estos hallazgos difieren de los observados en un metanálisis realizado en 2004, que mostró una incidencia similar de reacciones adversas con ambos accesos. Esta diferencia puede deberse al agregado de 5 estudios aleatorizados que incluyeron, en total, a más de 2 000 pacientes. Por otro lado, se observó una tendencia a mayor dificultad para atravesar las lesiones coronarias con el acceso radial.

Asimismo, aclaran que restringieron el análisis de las complicaciones al sangrado grave, dada la información que relaciona éste con la mortalidad y los eventos isquémicos recurrentes.

Además, consideran que la reducción en la mortalidad lograda con el acceso radial se correlaciona con los registros internacionales que informan riesgo de muerte o IM menor, aunque estos resultados deben ser confirmados con estudios aleatorizados.

Finalmente, admiten como limitación, la falta de datos individuales, por lo que no se pudo determinar si los pacientes que tuvieron sangrado grave fueron los que presentaron los eventos isquémicos.

Además, muchos estudios pequeños no detallaron el número de sujetos evaluados y fueron realizados en centros experimentados en accesos radiales, hecho que dificulta la generalización de los resultados.

En conclusión, los autores consideran que el acceso radial redujo el riesgo de sangrado en un 73% y el tiempo de internación, respecto del acceso femoral. Esta reducción generó una tendencia a la aparición de menos eventos isquémicos con el acceso radial.

Se necesitan estudios aleatorizados a gran escala para confirmar el beneficio aportado por este tipo de acceso.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resic.php/103337

8 - Disfunción Diastólica e Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Conservada: Fundamentos para el Tratamiento Combinado con Antagonistas del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y Bloqueantes de los Canales de Calcio

Gaddam KK y Oparil S

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale for RAAS Antagonist/CCB Combination Therapy]

Journal of the American Society of Hypertension
3(1):52-68, Ene 2009

El tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y bloqueantes de los canales de calcio en la hipertensión, sin insuficiencia cardíaca, previene la progresión a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

Se reconoce que los tratamientos con beta bloqueantes (BB) o antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mejoran la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (IC-FEVID); por el contrario, no es así en aquellos con FEVI conservada (IC-FEVIC). La frecuencia de esta última enfermedad se encuentra en aumento y suele ser resistente a los tratamientos mencionados, por lo que es necesario investigar la fisiopatología de la disfunción diastólica (DD) con IC-FEVIC, así como la elaboración de nuevas terapéuticas en este sentido.

La DD se caracteriza por alteraciones en el llenado ventricular, reducción de la distensibilidad diastólica y alteración en la relajación y representaría un estadio intermedio entre la hipertensión (HTA) y la IC, especialmente la IC-FEVIC, ya que hasta el 50% de los pacientes con antecedentes de HTA presentan este trastorno. La DD también es un factor de riesgo independiente para la aparición de IC y muerte súbita cardíaca en los adultos de mediana edad y mayores. Estos datos señalan la importancia de la detección y el tratamiento adecuados de la HTA y la DD para prevenir tanto la IC como la mortalidad asociada.

Los autores de este artículo revisaron la prevalencia, fisiopatología y evaluación de la IC-FEVIC, denominada IC diastólica, y plantearon fundamentos para su tratamiento con la combinación de un antagonista del SRAA y un bloqueante de los canales de calcio (BCC).

Prevalencia de la DA

El primer trabajo que señaló la frecuencia de la DD en sujetos mayores sin IC se realizó entre junio de 1997 y septiembre de 2000, e indicó que el 20.8% de los participantes presentaba DD leve; 6.6%, DD moderada y 0.7%, DD grave. La frecuencia aumentó con la edad y con antecedentes de enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes (DBT), obesidad y disfunción sistólica; sólo el 2.2% presentaba IC, aun entre los que tenían DD moderada o grave. La mayor gravedad de la DD se asoció con mayor índice de masa ventricular y auricular izquierdos, lo que señala que la hipertrofia ventricular (HVI) se vincula con alteraciones de la relajación miocárdica. La DD se relacionó con un aumento de 8 a 10 veces en la mortalidad por cualquier causa a los 5 años. La información actual apunta a que la DD puede estar presente en pacientes con HTA aun sin HVI, lo que representa un signo precoz de daño de órgano blanco. Esto coincide con observaciones previas acerca de que la DD precedería a la HVI en sujetos con formas genéticas de miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia cardíaca con FEVIC

La IC-FEVIC se define a partir de la presencia de síntomas o signos de IC con FEVI > 50% (según algunos estudios, > 40%), índice de volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI) < 97 ml/m² e indicios de DD en ausencia de trastornos valvulares o pericárdicos registrados por ecocardiografía. Es responsable del 20% al 40% de los casos de IC y su diagnóstico se basa en estudios por imágenes. La IC-FEVIC parece ser un estadio precoz en la progresión a IC crónica con variables diferentes (HTA, DBT, sexo femenino) que las de la IC-FEVID (isquemia miocárdica o IAM previo).

De acuerdo con diversos estudios, la evolución clínica sería similar en ambos tipos de IC. Uno de ellos señaló que la gravedad de la DD se relacionó, entre otros, con los niveles del péptido natriurético cerebral. En otro se observó una tendencia al aumento en la prevalencia de IC-FEVIC (FEVI del 50% o más) asociada con HTA, DBT y fibrilación auricular; las tasas de supervivencia fueron superiores en la IC-FEVIC.

Recientemente, el *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (OPTIMIZE-HF), que incluyó pacientes internados con IC en 259 hospitales de los EE.UU., el 40% con IC-FEVIC y el resto con IC-FEVID, informó que el riesgo de mortalidad intrahospitalaria fue leve aunque significativamente inferior en aquellos con IC-FEVIC. No hubo diferencias en relación con la mortalidad o las reinternaciones a los 60 a 90 días posteriores al alta. Otro hallazgo de este programa señaló que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o BB no mejoró la evolución en los casos de IC-FEVIC a los 60 a 90 días.

Fisiopatología de la DD

La etiología de la DD, que eventualmente conduce a IC, incluye alteraciones en los miocitos cardíacos y la matriz extracelular que los rodea y en la activación cardíaca neurohumoral. Los trastornos en el manejo del calcio en el retículo sarcoplásmico se asocian con niveles citosólicos inadecuadamente elevados del ión, que alteran la relajación activa y la rigidez pasiva. La síntesis de colágeno de la matriz extracelular se encuentra regulada por factores físicos (precarga y poscarga) y por la activación neurohumoral mediada por el SRAA y el sistema nervioso simpático; tanto la hipertrofia de los miocitos cardíacos como la alteración en la composición de la matriz extracelular, producto del desequilibrio entre la actividad de las metaloproteasas, contribuyen a la HVI y la DD en la miocardiopatía hipertensiva.

El aumento en la tensión deriva en el incremento de la rigidez diastólica del VI en los pacientes con IC-FEVIC, especialmente en presencia de DBT. Algunos estudios demostraron alteraciones fenotípicas de los miocitos cardíacos del VI en individuos con IC-FEVIC, como mayor diámetro, densidad de miofibrillas, sensibilidad al calcio, tensión de reposo y respuesta de ésta a la proteinquinasa A. Los productos finales de glucosilación avanzada, elaborados en el contexto del envejecimiento normal o en presencia de tolerancia alterada a la glucosa o DBT, incrementan el grado de rigidez arterial y miocárdica, lo que afecta la función diastólica del VI. En un trabajo realizado en animales con tolerancia alterada a la glucosa se demostró que el enalapril, un IECA, atenuó la rigidez del VI, secundaria a la glucosilación del colágeno, por su capacidad de estimular la síntesis de óxido nítrico. En otro ensayo, el uso de espirolactona en pacientes con IC-FEVIC produjo alivio sintomático y redujo el área de la aurícula izquierda, con un efecto beneficioso sobre la función diastólica del VI. En modelos en animales con IC-FEVIC inducida por HTA, se halló aumento en la expresión de los receptores de mineralocorticoides y en las concentraciones locales de aldosterona en los tejidos

cardíacos. La administración de un antagonista de estos receptores, la eplerenona, alivió la HVI, la fibrosis y rigidez del VI y las alteraciones de la relajación; estos efectos evitarían la progresión a IC-FEVIC sin reducir los valores de presión arterial (PA). Otro estudio evaluó los efectos estructurales en el tejido miocárdico de perros con HTA experimental inducida por acetato de desoxicorticosterona y se halló aumento de la rigidez diastólica, la elasticidad del VI y la rigidez diastólica de las miofibrillas *ex vivo*, así como incremento en la cantidad de colágeno del VI sin aumento de su masa ni de la PA. Todas estas experiencias respaldan el papel de la activación de los receptores de mineralocorticoides en la patogenia de la rigidez del VI y en la progresión a IC-FEVIC.

Cambios hemodinámicos relacionados con la DD y la IC-FEVIC

La DD sola se caracteriza por la alteración de la relajación y menor distensibilidad ventriculares. La transmisión de la mayor presión de fin de diástole hacia la circulación pulmonar genera congestión pulmonar, disnea e IC derecha. Por otro lado, a medida que se incrementa la rigidez ventricular, se reduce la fase de llenado rápido tardío, secundaria a la contracción auricular, y, por ende, el volumen sistólico, lo que se manifiesta por intolerancia al esfuerzo. Estos efectos de la rigidez ventricular han sido demostrados en diversos estudios.

Evaluación de la función diastólica

En la práctica, la función diastólica del VI se evalúa por medio de ecocardiograma y Doppler tisular y se clasifica como DD como leve, moderada o grave; las normativas europeas incluyen, además, la determinación de los niveles del péptido natriurético cerebral. Dado que en pacientes sin enfermedad cardíaca pueden presentarse con síntomas o signos similares, deben considerarse los diagnósticos diferenciales antes de determinar la presencia de IC-FEVIC. La resonancia magnética nuclear cardíaca puede ser una alternativa al ecocardiograma para evaluar la función del VI, aunque no existen indicaciones acerca de su utilidad en el caso de la DD. El cateterismo cardíaco define la DD a partir de parámetros como presión de fin de diástole del VI > 16 mm Hg, presión capilar pulmonar > 12 mm Hg y constante de tiempo de relajación del VI > 48 ms; sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo, no indicado para la detección de DD.

La *American Heart Association* ha sugerido estrategias dirigidas a la prevención de la IC, incluso de la IC-FEVIC, que incluyen modificaciones en el estilo de vida (dejar de fumar o de consumir drogas ilegales, practicar actividad física, bajar de peso), que han demostrado reducir el riesgo cardiovascular global; la práctica sostenida de actividad con resistencia puede reducir la rigidez ventricular, aun la asociada con el envejecimiento y la DD, que evita la progresión a IC-FEVIC. La restricción calórica a largo plazo también atenúa el deterioro de la función diastólica del VI relacionado con la edad, aun en sujetos con peso normal; este efecto se potenciaría por la reducción de la PA, el factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento beta.

Entre las medidas farmacológicas para prevenir la IC-FEVIC se encuentran las dirigidas al control de la PA, los lípidos y la glucemia; además del control de la frecuencia cardíaca o la restauración del ritmo sinusal en caso de taquiarritmias supraventriculares, el tratamiento de los trastornos tiroideos, la disminución del volumen central, la corrección de la isquemia miocárdica, de la enfermedad valvular o de alteraciones pericárdicas.

En cuanto a los fármacos antihipertensivos, los diuréticos, los BB y los inhibidores del SRAA demostraron prevenir la IC en pacientes mayores y el JNC 7 los recomienda con este fin.

Los investigadores destacan los hallazgos del *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent*

Heart Attack Trial acerca de la mayor capacidad de la clortalidona (diurético similar a los tiazídicos) para reducir el riesgo de IC en pacientes con alto riesgo, especialmente en el caso de IC-FEVIC, frente a los tratamientos con IECA, BB, BCC o alfa bloqueantes. Esto deberá ser materia de investigación en el futuro.

Todos los fármacos antihipertensivos, salvo los vasodilatadores directos, pueden retrotraer la HVI y reducir, así, el riesgo de IC hasta en un 50%, según los hallazgos de varios estudios, aunque no diferenciaron la IC-FEVIC de la IC-FEVID. Los inhibidores del SRAA (IECA y ARA II) y los BCC dihidropiridínicos fueron más eficaces que los diuréticos y BB. El estudio *Losartan Intervention For Endpoint reduction of hypertension* (LIFE) señaló este hecho al comparar losartán y atenolol, aun con reducciones de PA similares; la regresión de la HVI fue evidente a partir del año de tratamiento. El aumento de la relación entre el flujo mitral temprano y el tardío (fases de llenado rápido temprana y tardía) fue el único marcador de disminución de presión diastólica. Se requieren más investigaciones para analizar los efectos de los diversos fármacos sobre la DD.

La rigidez aórtica y la presión aórtica central se han asociado con HTA y DD. Los hallazgos del estudio *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), que comparó los efectos de atenolol con tiazidas y amlodipina con perindopril sobre la presión aórtica central en pacientes con HTA, señalan que la combinación de BCC dihidropiridínicos con antagonistas del SRAA reduce la HVI y la rigidez ventricular, mejorando la función diastólica del VI. En el *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH), se compararon las tasas de mortalidad y morbilidad cardiovasculares asociadas con el uso de amlodipina/benazepril y benazepril/hidroclorotiazida, y se halló una reducción significativa (20%) en el resultado combinado de estos parámetros con la primera asociación; los resultados finales de este estudio aportarán datos útiles en la elección terapéutica para la prevención de la IC en pacientes de alto riesgo con HTA.

Tratamiento

En el caso de la IC-FEVID, el tratamiento con BB y antagonistas del SRAA prolonga la supervivencia y reduce la morbilidad; en el de la IC-FEVIC no se cuenta con demasiados datos al respecto. Las recomendaciones actuales incluyen el control de la PA, la frecuencia ventricular y la restauración del ritmo sinusal en caso de fibrilación auricular, y la revascularización en caso de enfermedad coronaria. El control adecuado de la PA en la mayoría de los pacientes requiere dos fármacos o más. Los IECA y los ARA II han demostrado su utilidad en la limitación y regresión de la fibrosis cardíaca, por lo que serían la alternativa principal en el tratamiento de la DD y la IC-FEVIC. Por otro lado, los IECA y algunos BCC son los únicos agentes que se relacionaron con la mejora en la tolerancia al ejercicio en sujetos con DD. De acuerdo con varios trabajos, los BCC pueden ser beneficiosos en la prevención y terapia de la IC-FEVIC, porque parecen mejorar la homeostasis del calcio, reducen la PA, previenen o mejoran la isquemia miocárdica, promueven la regresión de la HVI, controlan la frecuencia cardíaca (sólo los no dihidropiridínicos) y mejoran los parámetros de llenado ventricular. Sin embargo, aún no hay suficientes estudios que avalen su eficacia a largo plazo, área a investigar en el futuro, junto con los mecanismos del aumento del VI y de la rigidez aórtica.

Los fármacos que controlan la frecuencia cardíaca, como los BB y los BCC no dihidropiridínicos, son útiles para evitar las taquicardias excesivas; el BB de tercera generación nebivolol parece ser eficaz en la IC-FEVIC y en el *Study of The Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalization in Seniors with Heart Failure* (SENIORS) demostró reducir la

mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes mayores con IC-FEVID e IC-FEVIC.

En los casos de sobrecarga de volumen en la IC-FEVIC deben indicarse diuréticos, al igual que en la IC-FEVID. Los vasodilatadores arteriales como la hidralazina pueden utilizarse para reducir la poscarga, mientras que los venodilatadores como los nitratos, para reducir la precarga, sin olvidar que los descensos excesivos en ésta comprometen el volumen sistólico. El uso de digitálicos en el contexto de la DD no está claro; el único estudio al respecto, *Ancillary Digitalis Investigation Group* (DIG), no mostró efectos sobre la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en sujetos con IC-FEVIC con ritmo sinusal tratados con IECA y diuréticos.

Estudios clínicos y el futuro

Existe un interés creciente en los ARA II por su capacidad para evitar y tratar la HVI y microalbuminuria, entre otros daños de órgano blanco. En el estudio *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved* (CHARM) se evaluó el efecto de estas sustancias en pacientes con IC-FEVIC clase funcional II-IV y se encontró una reducción no significativa en la tasa de mortalidad de causa cardiovascular y el número de internaciones por IC, y un descenso sustancial en la cantidad de individuos internados por IC en una o más ocasiones. El estudio *Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure* (PEP-CHF) analizó el papel de los IECA en relación con la mortalidad y morbilidad en pacientes con DD y señaló una reducción significativa de internaciones por IC y casi significativa en la combinación de mortalidad por cualquier causa e internaciones por IC, lo que respalda la utilidad de los antagonistas del SRAA en la IC-FEVIC. El estudio *VALsartan In Diastolic Dysfunction* (VALIDD) investigó si la reducción de PA logra con un ARA II mejoraba la función diastólica del VI en mayor medida que otros agentes, y se verificó que cualquier tratamiento que disminuya la PA mejora la DD en pacientes con HTA sin IC, aunque la muestra fue pequeña y el tiempo de seguimiento, corto.

Tanto los BCC como los antagonistas del SRAA reducen de manera eficaz la PA, revierten la HVI y disminuyen la rigidez ventricular y la presión aórtica central, por lo que representan alternativas válidas en la prevención y el tratamiento de la IC-FEVIC en sujetos con HTA. El estudio *EXforge aggressive Control of hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic dysfunction* (EXCEED) evaluó los efectos logrados con la combinación de un antagonista del SRAA y un BCC, y señaló que tanto el grupo de tratamiento intensivo como el de tratamiento tradicional lograron reducciones altamente significativas de PA; el análisis de la función del VI se encuentra en marcha. Otros ensayos actualmente en proceso son el *Effect of Losartan and Amlodipine on Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension* (J-ELAN), el *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE) y el *Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist* (TOPCAT).

Una nueva estrategia en la terapia de la IC-FEVIC es el uso de estatinas. Deberán realizarse estudios que analicen sus efectos sobre la función del VI y si éstos son producto de la reducción de los niveles de colesterol o de efectos pleiotrópicos.

Otros agentes en investigación para la IC-FEVIC son un inhibidor de la quinasa RhoA-Rho, que redujo los depósitos de colágeno y mejoró la función diastólica en ratas con HVI inducida por sobrecarga de presión; el MCC-135, que regula la homeostasis del calcio en el retículo sarcoplásmico y las membranas celulares; y el ALT-711, que rompe las uniones entre las fibras de colágeno resultantes de los productos finales de la glucosilación avanzada. También se está

trabajando en el estudio de terapias génicas y dispositivos de asistencia ventricular.

Conclusiones

Aproximadamente la mitad de los pacientes con IC tienen función sistólica del VI conservada, por lo que la detección precoz, la prevención y el tratamiento de la DD son de suma importancia. Si bien los pacientes con IC-FEVIC parecen presentar menor mortalidad que aquellos con IC-FEVID, requieren internaciones reiteradas y representan un gasto de recursos para el sistema de salud.

Los principales factores etiológicos de la IC-FEVIC son la HTA, la DBT, el envejecimiento, la fibrosis del VI y la HVI. La terapéutica de la IC-FEVIC comprende el control de la PA, la optimización del volumen intravascular, la disminución de la frecuencia cardíaca, el alivio de la isquemia miocárdica y de otros trastornos concomitantes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103330

9 - Etiología y Factores de Riesgo de la Miocardiopatía Periparto: Revisión Sistemática

Ntusi NB, Mayosi BM

University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

[*Aetiology and Risk Factors of Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review*]

International Journal of Cardiology 131(2):168-179, Ene 2009

Se han propuesto múltiples etiologías probables y factores de riesgo para la miocardiopatía periparto.

Los primeros informes acerca de la miocardiopatía periparto (MP) datan del siglo XVIII, y actualmente se la considera una miocardiopatía de causa desconocida, que cursa con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) asociados con disfunción ventricular izquierda, que tiene lugar entre el último mes del embarazo y el final del quinto mes posterior al parto, en mujeres sin antecedentes de enfermedad cardíaca.

La etiología y la patogénesis de la MP han sido largamente debatidas, pero las teorías propuestas no se han evaluado correctamente. De todos modos, recientemente se ha propuesto que la enfermedad podría relacionarse con prolactina defectuosa. En este trabajo, los autores llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible acerca de la patogénesis y la etiología de la MP.

La MP también se conoce como "enfermedad cardíaca tóxica posparto", "IC posparto", "miocarditis posparto", entre otras denominaciones que reflejan la heterogeneidad del cuadro. El término MP es el que mejor describe la enfermedad microscópicamente, a la vez que destaca el rango cronológico de la afección, que puede aparecer antes, durante o luego del parto.

Hipótesis sobre la etiología y la patogénesis de la enfermedad

La etiología de la MP se desconoce. Anteriormente se la consideraba una miocardiopatía dilatada idiopática (MDI), similar a la observada en hombres o en mujeres de edad más avanzada, pero hoy se la define como un cuadro clínico diferente por varias razones: primero, si la MP fuese sólo una

forma de MDI exacerbada por el estrés del embarazo, debería observarse mayor incidencia de la enfermedad en el momento de mayor estrés hemodinámico de la gestación (segundo trimestre), y la MP aparece sólo en el tercer trimestre o en el puerperio. Por otro lado, la MP se recupera completamente en el 30% de las mujeres afectadas y en forma parcial en otra gran cantidad de ellas, lo que contrasta con la tasa de recuperación extremadamente baja de la MDI (aunque la excepción es la MDI secundaria a miocarditis viral). Por último, la MP es más frecuente en mujeres jóvenes, en las que raramente se encuentra MDI.

Una de las hipótesis propone que la MP se debe a miocarditis, cuya aparición se ve propiciada por el inmunocompromiso que aparece con el embarazo. La disminución de la respuesta inmune humoral y celular permitiría mayor replicación viral, con el consecuente aumento del riesgo de infección y miocarditis. En varios estudios se hallaron evidencias de miocarditis asociada con la MP, aunque luego de evaluarlos se determinó que la prevalencia de miocarditis entre las distintas series variaba entre el 0% y 100%, lo que podría deberse a la dificultad para definir la MP, la inclusión de pacientes fuera del rango de tiempo utilizado para establecerla, la dificultad para arribar al diagnóstico mediante biopsia endomiocárdica y los intervalos diferentes transcurridos entre el inicio del cuadro clínico y la realización de la biopsia endomiocárdica, entre otras causas.

En un estudio molecular de la biopsia endomiocárdica de 26 pacientes con MP se encontraron genomas virales (parvovirus B19, herpesvirus 6, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus) en el 30.7%, asociados con inflamación intersticial. Sin embargo, debe destacarse que en otro trabajo se verificó material genómico viral en el 30.3% de los sujetos sin MP, lo que permitiría inferir que la respuesta inmune de las pacientes podría dirigirse directamente al miocardio con la consecuente alteración de la función sistólica. De todos modos, deberían llevarse a cabo más estudios para orrelacionar la presencia de partículas virales con el pronóstico de las mujeres con MP. El uso de nuevas tecnologías como la reacción en cadena de la polimerasa podría ser de utilidad para detectar replicación viral en el miocardio.

Otra de las hipótesis sostiene que la MP se debe a una respuesta inmune alterada ante el embarazo, dada por menor inmunidad humoral. En un estudio se lograron identificar partículas fetales en el plasma de la madre. Algunas células fetales podrían alcanzar la circulación materna y no ser detectadas ni eliminadas, ya sea por la inmunogenicidad escasa del haplotipo paterno, por la inmunosupresión de la madre o ambas. Si esas células fetales alcanzaran el miocardio, el sistema inmunitario podría reconocerlas una vez que este sistema se recupera luego del parto, y desencadenar la respuesta inmune. También se ha encontrado ADN y células fetales en mujeres con otros trastornos autoinmunes como la esclerosis sistémica, y se estima que la patogénesis se relacionaría con una reacción de tipo injerto contra huésped antimaterna.

Luego del parto, la degeneración del útero provoca la degradación del tropocolágeno, lo que permite la llegada de actina, miosina y otras proteínas a la circulación materna. Los anticuerpos formados contra algunas proteínas como la actina podrían presentar reacciones cruzadas con proteínas similares del miocardio, lo que provocaría la aparición de MP. Esos autoanticuerpos se dirigen contra proteínas cardíacas como la miosina, tanto de cadena pesada como de cadena liviana, la transaldolasa, la actina, el traslocador de adenina y el receptor beta1-adrenérgico, entre otros.

También podría desencadenarse una respuesta inmune alterada al embarazo, determinada por la exposición a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad del

esperma paterno o por la inmunización durante embarazos previos, que determinan una respuesta inflamatoria local que, a su vez, provoca la liberación de citoquinas y otras moléculas de señalización que conducen a la miotoxicidad y la miocarditis.

Sin embargo, con los datos mencionados no puede demostrarse fehacientemente que la MP se deba a una respuesta inmune materna alterada en todas las pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, si lograra confirmarse que los autoanticuerpos contribuyen en forma directa al daño de los miocitos, su identificación podría transformarlos en objetivos del tratamiento inmunomodulador.

La tercera hipótesis propone que la MP se debe a una respuesta alterada al estrés hemodinámico. Según algunas investigaciones, en el embarazo aumenta el gasto cardíaco hasta un 45%, con una reducción importante de la resistencia periférica (hasta 30%), y las modificaciones son mayores durante el segundo y el tercer trimestres. Se ha observado que los cambios hemodinámicos del embarazo provocan la aparición de hipertrofia ventricular izquierda transitoria e, incluso, alteración de la función sistólica. De todas formas, aún no se cuenta con datos que permitan afirmar que la MP se deba a una respuesta desfavorable a la sobrecarga hemodinámica.

Otra hipótesis sostiene que la MP se asocia con aumento de la apoptosis de los miocitos, demostrada en modelos animales. En seres humanos, algunos autores han verificado el aumento de los niveles plasmáticos de Fas y su ligando (proteínas que cumplen un papel fundamental en la muerte celular programada) en pacientes con MP, pero deberán llevarse a cabo otros estudios para evaluar correctamente la apoptosis y sus vías de señalización.

La inflamación mediada por citoquinas también podría ser la causa de la MP, y se ha observado que algunas citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina [IL] 1, IL-6 e interferón gamma), cuyos niveles aumentan en mujeres con MP, tienen un efecto inotrópico negativo y, en concentraciones suficientes, podrían causar disfunción ventricular, edema pulmonar, remodelado ventricular izquierdo, expresión de genes fetales y miocardiopatía. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la MP, como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, podrían atenuar la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas. También se ha observado aumento de la concentración de proteína C reactiva ultrasensible en mujeres con la enfermedad, aunque para determinar los mecanismos que relacionan la expresión de citoquinas con la MP deberán llevarse a cabo nuevas investigaciones.

La MP también podría deberse a desnutrición, pero dado que la enfermedad aparece en un número importante de mujeres bien nutridas, la hipótesis se ha abandonado.

Tampoco puede descartarse la etiología genética de la enfermedad, dado que se han encontrado formas familiares de MP en varios estudios. Por otro lado, la persistencia de partículas virales en el miocardio se asocia con disfunción cardíaca progresiva y, en un estudio con pacientes con miocardiopatía dilatada, se encontró enterovirus en el 32.6% de los casos, adenovirus en el 8.1%, parvovirus B19 en el 36.6% y herpesvirus 6 en el 10.6%. Por otro lado, la reducción en la concentración del factor transformador de crecimiento beta se asocia con la MP en individuos sudafricanos.

La octava hipótesis propone que la MP se asociaría con aumento en los niveles de prolactina. Se ha demostrado que las pacientes con MP, tratadas con bromocriptina para reducir estos niveles, tienen mayor supervivencia y mejor función ventricular. Sin embargo, no se ha determinado la seguridad del tratamiento con este agente en casos de MP. El fármaco se relaciona con aumento en la incidencia de hipertensión, accidente cerebrovascular, convulsiones, infarto y estados

protrombóticos, por lo que la *Food and Drug Administration* contraindica su uso.

Otra hipótesis es que la MP se debe a una alteración hormonal, pero no se ha logrado vincular ningún trastorno de ese tipo con esta enfermedad, que también podría deberse a un aumento en el tono adrenérgico, que determina una sobrecarga de volumen, menor presión osmótica coloidal y disfunción ventricular transitoria. Se ha confirmado el papel de los anticuerpos antirreceptores beta-1-adrenérgicos y se estima que la combinación entre el aumento del tono adrenérgico y el bloqueo de los adrenorreceptores podría provocar la disfunción ventricular de la MP. Por su parte, la eficacia del tratamiento con carvedilol, bisoprolol o metoprolol podría deberse a la anulación de esos efectos.

Por último, se ha propuesto la hipótesis de la isquemia miocárdica como causa de MP, pero las arterias coronarias suelen ser normales en las mujeres enfermas.

Factores de riesgo

Se han propuesto varios factores de riesgo para MP, como la tócolisis prolongada por más de 4 semanas. Esto se ha observado con drogas como terbutalina, ritodrina, salbutamol, ixosuprina y sulfato de magnesio. La asociación entre tócolíticos e IC parece ser exclusiva del embarazo, ya que no se observa en pacientes no embarazadas, y se vincularía con sobrecarga de volumen, reducción de la concentración de albúmina y de la presión oncótica, y aumento de la concentración de aldosterona y hormona antidiurética. Uno de los tócolíticos mencionados (ritodrina) también podría asociarse con isquemia silente.

La edad materna avanzada también se ha considerado un factor de riesgo y, aunque la MP aparece en mujeres de cualquier edad, en muchas investigaciones se determinó que la edad promedio de las enfermas supera los 30 años. También se ha observado que la MP se asocia con la multiparidad y los embarazos gemelares.

Si bien este trastorno aparece en mujeres de todas las razas y geografías, se encuentra una mayor prevalencia en aquellas de ascendencia africana o de raza negra. No se ha podido determinar con claridad si el origen étnico es un factor de riesgo independiente o se combina con la pobreza.

El último factor de riesgo propuesto es la hipertensión en el embarazo. En distintas series se ha encontrado prevalencia de este trastorno de hasta el 43% en pacientes con MP. Sin embargo, los autores creen que la MP debería considerarse una enfermedad distinta de los trastornos hipertensivos del embarazo y no incluirse en ese grupo de complicaciones.

Conclusiones

La MP es una miocardiopatía infrecuente, que tiene lugar entre el último mes del embarazo y hasta 5 meses después del parto, y de la cual se desconoce su etiología a pesar de la gran cantidad de hipótesis propuestas. Los autores estiman que para definir la MP deberían excluirse causas conocidas de IC como la hipertensión, y que la definición debería excluir enfermedades como la preeclampsia, la embolia de líquido amniótico, el embolismo pulmonar y el edema pulmonar no cardiogénico. También consideran que deberían llevarse a cabo nuevos estudios para determinar la prevalencia e incidencia de MP, especialmente en países africanos, y que la identificación de los factores de riesgo de la enfermedad podría permitir la implementación de estrategias de prevención tanto primaria como secundaria de la enfermedad, y lograr así determinar qué mujeres podrían cursar un nuevo embarazo sin riesgos y cuáles tendrían riesgo incrementado de presentar esta complicación.

Novedades seleccionadas

10 - En Busca del Balance Hidroelectrolítico Optimo para el Tratamiento. de la Insuficiencia Cardíaca

Paterna S, Parrinello G, Di Pasquale P y colaboradores

American Journal of Cardiology 103(1):93-102, Ene 2009

El tratamiento aceptado en forma generalizada de la insuficiencia cardíaca (IC) grave incluye los diuréticos como drogas de primera línea, además de la restricción hídrica y la actividad física moderada. En este sentido, varios estudios demostraron que los pacientes que recibieron dosis elevadas de diuréticos, aporte normal de sodio (120 mmol/l) y restricción hídrica (1 000 ml/día), luego del egreso hospitalario, requirieron menos reinternaciones que los tratados con dosis bajas de sodio con la dieta (80 ml/día).

Los investigadores diseñaron el presente estudio a fin de evaluar la influencia de diferentes dosis de diuréticos, de ingesta de sodio en la dieta o de distintos grados de restricción hídrica, en la frecuencia de reinternaciones por IC o en los niveles plasmáticos del péptido natriurético cerebral y de aldosterona o en la actividad de la renina plasmática (ARP), en un seguimiento a 6 meses.

El estudio se realizó entre junio de 2005 y septiembre de 2007, con 410 pacientes con IC compensada, que habían sido previamente internados por IC descompensada. Se incluyeron enfermos con IC descompensada o clase funcional IV de la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), que no respondieran al tratamiento con dosis elevadas de furosemida o combinación de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, digitálicos, beta bloqueantes y nitratos, desde por lo menos 2 semanas antes de la hospitalización.

Se consideró que los pacientes no respondían al tratamiento cuando presentaban caída del ritmo diurético con incremento permanente del peso corporal o empeoramiento de los síntomas clínicos, a pesar de incrementar las dosis de diuréticos. Además, debían tener fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 35%, niveles de creatinina sérica inferiores a 2 mg/dl, de urea, menores de 60 mg/dl, diuresis menor de 500 ml diarios y natriuresis baja (inferior a 60 mEq/día), a pesar del tratamiento adecuado.

A partir del momento en que los pacientes alcanzaban un estado clínico compensado, en clase funcional II de la NYHA, se indicó furosemida por vía oral en dosis altas, ingesta diaria de sodio menor de 120 mmol y una ingesta diaria de líquidos menor de 1 l.

Por otro lado, los autores excluyeron del estudio a los individuos con enfermedad vascular cerebral, demencia, cáncer, diabetes descompensada, enfermedad hepática grave, portadores de marcapasos o enolistas.

Luego del egreso hospitalario, a todos los pacientes pasibles de ingresar al ensayo se les realizaron análisis de laboratorio y se corrigieron las dosis de los fármacos utilizados en los casos en que fue necesario.

Posteriormente, se dividió a los participantes en 8 grupos, según la ingesta diaria de líquido, de sodio y la dosis de diuréticos que recibían: grupo A, con ingesta de

líquido de 1 000 ml/día, de sodio de 120 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida de 250 mg; grupo B, ingesta de líquido de 1 000 ml/día, de sodio de 120 mmol/día y dos dosis diarias de 125 mg de furosemida; grupo C, ingesta de líquido de 1 000 ml/día, de sodio de 80 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida de 250 mg; grupo D, ingesta de líquido de 1 000 ml/día, de sodio de 80 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida de 125 mg; grupo E, ingesta de líquido de 2 000 ml/día, de sodio de 120 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida de 250 mg; grupo F, ingesta de líquido de 2 000 ml/día, de sodio de 120 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida de 125 mg; grupo G, ingesta de líquido de 2 000 ml/día, de sodio de 80 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida 250 mg; grupo H, ingesta de líquido de 2 000 ml/día, de sodio de 80 mmol/día y dos dosis diarias de furosemida de 125 mg.

Luego de la aleatorización, realizada 30 días después del alta, se realizaron exámenes de rutina tanto clínicos como de laboratorio, cada 2 semanas durante 2 meses y luego en forma mensual.

Durante la evaluación clínica, se indagó sobre signos y síntomas de IC, además de efectuar mediciones del peso corporal, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Adicionalmente, se registraron los niveles plasmáticos de sodio, potasio, bicarbonato, albúmina, ácido úrico, urea, creatinina y glucosa, y se midieron los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP) y ARP. Por otro lado, se realizaron electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma para la medición de la fracción de eyección, en todos los pacientes. Todos estos resultados fueron obtenidos a los 6 meses del seguimiento.

También se les indicó una dieta preparada por nutricionistas y recibieron un diario en el cual anotaban su ingesta diaria. Este diario era estudiado por nutricionistas independientes, que calcularon la ingesta de sodio y líquido.

Los autores efectuaron un análisis de regresión múltiple sobre la base de una potencia estimada del 95% y un valor alfa de 0.05. Adicionalmente, estimaron un 50% de reducción de reinternaciones por IC.

El estudio incluyó 410 pacientes que fueron aleatorizados a recibir diferentes aportes de sodio (120 u 80 mmol diarios) y líquido (1 000 o 2 000 ml/día), en combinación con dos dosis diferentes de furosemida, 125 o 250 mg, dos veces por día. Por lo tanto, resultaron 8 grupos de individuos, ya descritos previamente. Todos los grupos fueron similares en cuanto a características basales y parámetros clínicos y de laboratorio. El análisis de los diarios de los pacientes demostró buena adhesión a las dietas e ingesta hídrica.

Ningún enfermo se encontraba en tratamiento con beta bloqueantes en el momento de la admisión y se inició la administración de estos fármacos cuando se encontraban compensados, después del alta hospitalaria. Sin embargo, sólo 151 pacientes toleraron la medicación.

Por otro lado, no se excluyó del estudio a ningún individuo por deterioro de la función renal (creatinina > 2 mg/dl).

Los investigadores observaron que el grupo que recibió 1 000 ml diarios de líquido, dosis altas de furosemida y 120 mmol de sodio por día tuvo mayor diuresis respecto de los otros grupos ($p < 0.05$). Los niveles plasmáticos de sodio se mantuvieron dentro de valores normales en los grupos A y B (120 mmol/día de sodio y restricción hídrica),



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

mientras que en los otros 6 grupos estos niveles se redujeron ($p < 0.0001$). Los grupos A y B mostraron un ligero aumento de la creatinina sérica, estadísticamente significativo, y de la urea, no sustancial. Sin embargo, los otros grupos no presentaron diferencias.

Por otro lado, los niveles de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, descendieron en todos los grupos, sin presentar episodios de ortostatismo. En el grupo A hubo una reducción significativa de las reinternaciones por IC ($p < 0.001$) y tendencia a menor mortalidad, respecto de los grupos que recibieron mayor ingesta hídrica. Esta reducción se asoció con el descenso significativo de los niveles del BNP, la aldosterona plasmática y la ARP. Finalmente, el análisis de eventos demostró un efecto beneficioso de una dieta normal de sodio, restricción hídrica y dosis elevadas de diuréticos que se verificó a partir de los primeros 30 días y se mantuvo a lo largo del seguimiento.

Según los expertos, éste es el primer trabajo que valoró los resultados clínicos de diferentes dosis de diuréticos, ingesta hídrica y de sodio, en pacientes con IC de clase funcional II, 30 días después del egreso hospitalario. Refieren que utilizaron 120 mmol diarios de sodio, dado que los estudios epidemiológicos previos realizados en Europa describen que el consumo promedio de sodio es de 150 mmol diarios. El presente ensayo demostró que la combinación de ingesta normal de sodio, la restricción hídrica y las dosis elevadas de diuréticos parece ser la mejor estrategia para reducir las internaciones por empeoramiento de la IC. Consideran que esta combinación parece ser la adecuada para mantener el volumen plasmático necesario para inhibir la activación neurohumoral, hecho que se observa en una dieta escasa en sodio.

También indican que la respuesta esperada hubiera sido el incremento de los niveles de creatinina y urea, como se observa habitualmente en pacientes con IC tratados con dosis altas de diuréticos, restricción hídrica y espirolactona. El mantenimiento del volumen plasmático produjo incremento de diuresis y natriuresis, lo que generó la disminución de los niveles de la hormona antidiurética, la ARP o la angiotensina II y la aldosterona. Además, la reducción de diuréticos del grupo B generó la incapacidad de lograr el balance adecuado del volumen plasmático.

Por otro lado, los investigadores consideran que la poca variación de los niveles plasmáticos de aldosterona y ARP en el grupo A sugiere que la dieta normal en sodio, la restricción hídrica y la dosis elevada de diuréticos evitaron la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Finalmente, consideran que la poca cantidad de pacientes, el período de seguimiento corto y el diseño no ciego del estudio constituyeron las limitaciones más importantes. Sin embargo, la evaluación por parte de un equipo externo de profesionales en forma cegada, tanto de la dieta como de los resultados de laboratorio, aumenta la validez del trabajo.

Por otro lado, la administración de beta bloqueantes fue realmente escasa para este grupo de pacientes. Sin embargo, debieron interrumpirlos por los efectos adversos que provocaron.

11 - Subanálisis del *Digitalis Investigation Group Trial* y Reducción de la Mortalidad por la Digoxina

Ahmed A, Waagstein F, Rahimtoola SH y colaboradores

American Journal of Cardiology 103(1):82-87, Ene 2009

El estudio del *Digitalis Investigation Group* (DIG) demostró que la digoxina redujo el número de internaciones por insuficiencia cardíaca (IC), aunque no se observaron efectos sobre la mortalidad a largo plazo. Sin embargo, existen análisis posteriores que sugieren que, a concentraciones séricas bajas (0.5 a 0.9 ng/ml), la digoxina disminuye la mortalidad. En el estudio DIG, la concentración sérica de digoxina (CSD) considerada terapéutica fue de 0.8 a 2.5 ng/ml. Más del 80% de los pacientes recibió 0.25 mg de digoxina, una dosis que, según los autores, es mayor a la dosis diaria recomendada.

Consideran que la utilización de dosis elevadas de este fármaco en individuos con deterioro de su función renal, pudo haber resultado en CSD elevadas durante los años que duró el estudio DIG. Por lo tanto, analizaron la influencia de la digoxina en la mortalidad y las hospitalizaciones, durante el primer año de seguimiento.

El estudio DIG fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, de pacientes con IC, realizado en 302 centros de los EE.UU. y Canadá. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir de 0.125 a 0.5 mg diarios de digoxina o placebo, con la intención de alcanzar una CSD de entre 0.8 y 2.5 ng/ml. Los participantes tenían IC crónica y ritmo sinusal normal. Más del 80% recibía diuréticos y más del 90% de los casos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Los 7 788 pacientes del estudio DIG fueron incluidos en el análisis.

El criterio principal de evaluación fue la mortalidad por cualquier causa luego del primer año. Para este análisis se excluyeron los individuos con IC de etiología valvular. También se analizaron criterios secundarios de evaluación, como la mortalidad al primer año y las hospitalizaciones por causas específicas. Dado que los investigadores no contaron con información acerca de la función renal de los pacientes durante el seguimiento, compararon la mediana de los niveles séricos de creatinina en los pacientes de 65 y 68 años con los valores al inicio.

Los análisis se realizaron por intención de tratar. Desde el punto de vista estadístico, se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años, con 25% de mujeres y 13% de la población con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 45%, sin diferencias significativas entre los dos grupos en estudio. Los niveles basales de creatinina sérica fueron de 1.2 mg/dl en el grupo de 65 años y de 1.8 mg/dl, en el de 68 años.

Durante el primer año se registraron 448 muertes por cualquier causa en el grupo placebo y 392 en el grupo de digoxina (*hazard ratio* [HR] = 0.87; $p = 0.043$). Al excluir a los 171 individuos con enfermedad valvular, el número de fallecidos por causa cardiovascular fue de 368 en el grupo placebo y 323 en el grupo de digoxina (HR = 0.87; $p = 0.072$). Luego de un año se verificaron 158 muertes por progresión de IC en el grupo placebo contra 105 en el grupo de digoxina (HR = 0.66; $p = 0.001$).

Por otro lado, se demostró que las hospitalizaciones por cualquier causa fueron menos frecuentes en el grupo de digoxina (1 411 contra 1 529; HR = 0.89; $p = 0.002$).

Luego de 12 meses de seguimiento, el 85% de los pacientes recibía el fármaco en estudio, que fue suspendido en 1 010 enfermos, de los cuales el 30% recibió digoxina

fuera del ensayo por progresión de la IC y 11% por fibrilación auricular. Las dosis promedio de la droga fue de 0.25 mg diarios. Un total de 110 pacientes (1.4%) fueron internados por intoxicación con digitálicos, mientras que 2 sujetos del grupo placebo y 11 del grupo de digoxina debieron ser hospitalizados por bloqueo auriculoventricular o bradiarritmias.

Los expertos consideran que el hallazgo más relevante del presente análisis es la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por cualquier causa durante el primer año en pacientes con IC en tratamiento con IECA o diuréticos. Señalan que estos beneficios se observaron a pesar de la utilización de dosis relativamente elevadas de digoxina. Además, resaltan el efecto de la inhibición simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, considerado mayor a CSD bajas. Esta hipótesis apoya los resultados de diferentes análisis efectuados en el estudio DIG, que sugieren que la digoxina reduciría la mortalidad en CSD bajas.

Por otro lado, consideran que la dosis promedio de 0.25 mg/día del fármaco pudo ser adecuada al inicio del ensayo cuando los pacientes eran relativamente jóvenes (edad promedio 65 años). Sin embargo, la utilización continua de digoxina en igual dosis en enfermos con función renal deteriorada pudo resultar en CSD más elevadas.

Por otro lado, la dosis administrada de esta droga demostró ser predictora de la CSD, especialmente en pacientes de edad avanzada. En consecuencia, los investigadores consideran que la dosis de digoxina, adecuada al inicio del estudio, pudo haberse elevado años después. En este contexto, diversos análisis posteriores han documentado que una CSD mayor de 1ng/ml no tiene impacto en la mortalidad. En el estudio DIG, la reducción de la mortalidad en el primer año se perdió en los años siguientes. Los autores asocian este hecho con que el deterioro de la función renal y la mayor edad de los pacientes pudieron haber resultado en una mayor CSD y la pérdida del beneficio del fármaco.

Debido a que la mediana de edad de los pacientes con IC es por lo menos una década mayor que los del estudio DIG, la dosis inicial de digoxina debería ser de 0.125 mg/día. Consideran que para esta dosis no es necesario evaluar la CSD, aunque en dosis mayores o en pacientes ancianos o con insuficiencia renal se requiere un control estricto de los niveles séricos de la droga.

Finalmente, refieren que la digoxina no es un fármaco costoso, por lo que sería de gran beneficio para pacientes de países en desarrollo que no pueden afrontar los costos de los IECA o los beta bloqueantes.

Como limitación, admiten haberse centrado en el análisis después de un año del estudio y que la edad de los pacientes fue menor respecto de la población general con IC, hecho que dificulta la generalización de los resultados a todos los pacientes.

En conclusión, los autores destacan que la digoxina redujo la mortalidad al año, así como el número de hospitalizaciones en pacientes con IC crónica y ritmo sinusal normal. Se requieren estudios aleatorizados que establezcan el efecto del fármaco en los individuos con IC crónica en la actualidad.

12 - Evaluación del Tratamiento con Beta Bloqueantes en la Insuficiencia Cardíaca

Hernández AF, Hammill BG, Fonarow GC y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology
53(2):184-192, Ene 2009

Dada la alta prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) y el impacto que genera en la salud pública, en las últimas dos décadas se han realizado avances en el estudio de esta enfermedad. En este sentido, uno de los logros más destacados ha sido la inclusión de los beta bloqueantes (BB), utilizados en la actualidad como pilares del tratamiento de la IC.

En los estudios en pacientes con IC y deterioro de la función ventricular, la terapia con BB produjo la disminución de la mortalidad y del número de internaciones en el 10% al 40% de los casos. Sin embargo, estos ensayos incluyeron pacientes relativamente jóvenes, con escasas comorbilidades asociadas, por lo que no son representativos de la población general con IC. Además, el tratamiento de los pacientes en los ensayos clínicos suele estar más optimizado respecto del que se efectúa a los individuos de la población general. En consecuencia, existe poca información acerca de la eficacia de la terapia con BB entre los pacientes con disfunción sistólica o función sistólica preservada.

Los autores evaluaron la eficacia clínica de los BB en un grupo de pacientes ancianos que iniciaron el tratamiento con esos fármacos y fueron dados de alta luego de la internación por IC.

Los datos se obtuvieron del OPTIMIZE-HF, un registro nacional estadounidense de pacientes internados por IC, realizado para reunir información acerca de las características de la enfermedad. Fueron incluidos los individuos adultos internados por IC o que la presentarían durante la hospitalización. El registro también incluyó información acerca de contraindicaciones, intolerancia u otras razones para la no prescripción del tratamiento.

Se incorporaron al análisis 24 689 pacientes mayores de 65 años, con IC, que fueron dados de alta. Se tuvo en cuenta únicamente a los individuos pasibles de recibir tratamiento con BB. Además, se excluyeron aquellos con contraindicaciones o intolerancia a estos fármacos y a quienes fueron derivados a otros centros o que egresaron voluntariamente de éstos. En consecuencia, con los pacientes resultantes se diseñaron dos cohortes: una que incluyó sujetos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 40% y otra con aquellos con función sistólica conservada (FSC). En este sentido, fueron excluidos los sujetos sin FEVI documentada.

Los resultados evaluados fueron el tiempo transcurrido hasta la muerte, la primera reinternación y el tiempo hasta el fallecimiento o la reinternación dentro del año del alta hospitalaria. La información se obtuvo por medio de los registros de los centros de servicios de atención médica.

Para el análisis primario, los expertos estimaron el efecto del tratamiento con BB en los individuos que comenzaron a recibirlo, en términos de mortalidad y rehospitalización por cualquier causa dentro del primer año, respecto de aquellos sin tratamiento con BB al momento de su internación. Un total de 3 001 individuos formaron la cohorte de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) y 4 153, la cohorte de FSC. Estas cohortes se analizaron en forma separada. Además, los autores consideraron si los pacientes se encontraban en tratamiento con BB previo al ingreso. Por otro lado, en ambos grupos evaluaron la eficacia de los BB en poblaciones específicas, como pacientes con

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/103343

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

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal o diabetes mellitus.

Para el análisis estadístico, estimaron la relación entre el efecto del tratamiento y los resultados, por medio de modelos de riesgo proporcional de Cox. Se utilizaron modelos de regresión logística para estimar la predisposición a recibir BB al momento del alta, en función de la edad, el sexo, la raza, la clase funcional de la IC, la FEVI, la presión arterial sistólica, la presencia de rales o edemas en miembros inferiores, el sodio o creatinina séricos, los niveles de hemoglobina al ingreso, el tratamiento concomitante con otras drogas y los antecedentes de enfermedades asociadas. Dado que para este análisis se requerían comparaciones estadísticas adicionales, se estableció como significativo un valor de $p < 0.01$.

En la cohorte de DSVI, el 60% inició tratamiento con BB. Estos individuos eran ligeramente más jóvenes y tenían menor frecuencia de arritmias ventriculares e insuficiencia renal, respecto de los pacientes pasibles de recibir BB que no tuvieron tratamiento con estos fármacos.

Por otro lado, en la cohorte con FSC se observó que el 39% fueron dados de alta con terapia con BB. Estos pacientes fueron de raza blanca menos frecuentemente, tenían mayor probabilidad de presentar IC de etiología isquémica, menor FEVI en promedio y menor prevalencia de arritmias auriculares y EPOC.

Los sujetos dados de alta con tratamiento con BB recibían con mayor frecuencia inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y antagonistas de la aldosterona.

La mortalidad global fue del 32.8% y la tasa de rehospitalizaciones, del 64.3%. Dentro de la cohorte de DSVI, la mortalidad fue del 34.3% y la tasa de nuevas internaciones, del 63.2%, mientras que en la cohorte de FSC, la mortalidad al año fue del 31.7%, con una tasa de rehospitalizaciones del 65%. En los pacientes que iniciaron el tratamiento con BB, la supervivencia a un año fue estadísticamente inferior en comparación con los que no recibieron estos fármacos, para ambas cohortes (riesgo relativo: 0.67 en la cohorte de DSVI y 0.63 en la de FSC). Luego del ajuste por otras variables, la tasa de mortalidad fue un 23% menor en los pacientes que iniciaron el tratamiento con BB, respecto de aquellos que, a pesar de ser pasibles de tratamiento con estos fármacos, no los recibieron. Por otro lado, observaron que la terapéutica con estas drogas no tuvo efectos significativos sobre la mortalidad, dentro de la cohorte con FSC. No se observaron interacciones relevantes en los pacientes con EPOC, diabetes o insuficiencia renal.

Según los autores, este trabajo aportó información importante acerca del tratamiento de la IC con BB, gracias a este registro realizado a gran escala. En este sentido, presentó datos sobre características de los pacientes, síntomas de presentación, tratamientos y evolución. Asimismo, refieren que los BB demuestran ser de utilidad clínica en individuos con DSVI, aun al tener mayor edad y comorbilidades que los sujetos aleatorizados en los estudios clínicos convencionales. Sin embargo, a pesar de que en los sujetos con FSC la mortalidad es elevada luego de la internación, los autores no observaron beneficios en este aspecto con el uso de BB.

Según los expertos, es destacable el 80% de las prescripciones de BB en los pacientes con DSVI pasibles de este tratamiento, dada la alta prevalencia de comorbilidades como diabetes, EPOC, insuficiencia renal o enfermedad periférica vascular.

Además de la elevada incidencia de descompensaciones observada en el grupo de DSVI, se halló alta morbimortalidad en el grupo con FSC. En este sentido, los autores señalan que

son pocos los estudios aleatorizados en los que se analizaron pacientes con FSC. El único ensayo que incluyó estos individuos no demostró beneficios en términos de mortalidad con el tratamiento con BB.

Como limitación, admiten que los hospitales que participaron en el registro fueron autoseleccionados, por lo que pueden no representar los resultados generales de los EE.UU. Además, el criterio de administración de BB dependió de los registros médicos y su fidelidad. En este sentido, algunos pacientes podían tener contraindicaciones que no estuvieran documentadas. Por último, algunos sujetos sin tratamiento con BB pudieron haberlo iniciado luego del egreso hospitalario, mientras que otro grupo bajo terapia pudo haberla suspendido. Este hecho pudo haber minimizado y modificado los resultados.

En conclusión, los investigadores señalan que en una población anciana, internada por IC, el tratamiento con BB al momento del alta se asoció con mayor supervivencia de los pacientes con DSVI durante el primer año. Sin embargo, agregan, los sujetos con FSC mostraron resultados no tan satisfactorios, dado que los BB no tuvieron influencia en el riesgo de mortalidad o de reinternaciones.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resiic.php/103316

13 - Efecto de la Administración de una Dosis de Recarga de Clopidogrel antes de una Angioplastia en Pacientes en Tratamiento con este Fármaco

Collet JP, Silvain J, Montalescot G y colaboradores

Circulation 118(12):1225-1233, Sep 2008

La antiagregación con una combinación de aspirina y clopidogrel ha demostrado su utilidad para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo o en aquellos sometidos a angioplastia. En ese contexto, la utilización de una dosis de carga (DC) de 300 mg genera antiagregación más rápida. Además, se ha observado que con 600 mg el efecto antiagregante es mayor y de comienzo más precoz, respecto de la DC de 300 mg, con mejores resultados clínicos.

En estudios como el ALBION o el ISAR-CHOICE se encontró que la DC de 600 mg o 900 mg provocó inhibición plaquetaria mayor que la de 300 mg, mientras que en ensayos más recientes se observó que dosis mayores serían aún más eficaces. De todos modos, en las investigaciones citadas, los pacientes no se encontraban en tratamiento con clopidogrel al momento de ser incluidos en la evaluación.

Con la dosis de mantenimiento (DM) habitual de 75 mg sólo se logra un efecto antiagregante reducido, y hasta un tercio de los pacientes podría continuar con alta reactividad plaquetaria. En algunos ensayos se halló que la utilización de una nueva DC de 600 mg en pacientes bajo tratamiento con DM de 75 mg, mejora la inhibición plaquetaria, al tiempo que se sugirió que la máxima dosis metabolizable es de 600 mg. En este estudio se buscó el efecto dependiente de la dosis con la utilización de tres esquemas de DC de clopidogrel (300, 600 y 900 mg), en pacientes en tratamiento con este fármaco.

Se incluyeron pacientes bajo tratamiento con clopidogrel sometidos a cateterismo cardíaco por enfermedad coronaria

inestable o angina crónica estable, y se excluyeron aquellos en terapia con clopidogrel de 7 días o menos, con síndrome coronario con elevación persistente del segmento ST, hipertensión grave mal controlada, plaquetopenia, antecedentes de alguna intervención quirúrgica reciente o hemorragia grave, individuos con contraindicaciones para el empleo de heparina de bajo peso molecular, clopidogrel o aspirina o que recibieran concomitantemente fármacos no permitidos (antiagregantes distintos de la aspirina o el clopidogrel, anticoagulantes orales, inhibidores directos de la trombina o antiinflamatorios no esteroides).

Los pacientes fueron asignados a recibir una primera DC (DC1) de 300, 600 o 900 mg, en ese orden y en forma consecutiva. Cuatro horas después se les administró otra DC (DC2), de forma tal que todos los sujetos recibieran 900 mg de clopidogrel en total. Posteriormente, se empleó una DM de 75 mg y una dosis de aspirina de 100 mg.

Se enviaron muestras de sangre para determinar la actividad plaquetaria antes de la DC1 y la DC2 y, 24 horas después de la DC1, induciendo la agregación plaquetaria con dosis de 5, 10, 20 y 50 $\mu\text{mol/l}$ de ADP, para evaluar el grado de inhibición de la agregación plaquetaria residual (IAPR).

El criterio principal de valoración fue la comparación de la IAPR medida 6 minutos después de la inducción con 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP a las 4 horas entre los 600 mg y los 900 mg de la DC1. También se comparó el perfil cinético de la IAPR mediada por clopidogrel entre el nivel basal y a las 4 y 24 horas, con concentraciones de ADP de 5, 10 y 50 $\mu\text{mol/l}$. Además, se consideraron criterios clínicos de valoración, como la mortalidad por causa cardiovascular, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular los 30 días.

Para el análisis estadístico se empleó el método ANOVA, la corrección de Bonferroni y la prueba exacta de Fisher. A su vez, se efectuó un análisis multivariado de regresión logística para reconocer variables asociadas con una antiagregación subóptima o demorada. La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante los coeficientes de Spearman.

Se analizaron 151 individuos, de los cuales la gran mayoría había recibido una DM diaria de 75 mg de clopidogrel durante más de un mes y aspirina por más de 6 meses. El criterio principal de valoración fue mayor luego de recibir 900 mg de clopidogrel que luego de ser tratados con 600 mg ($64.0 \pm 38.4\%$ frente a $40.3 \pm 53.8\%$; $p = 0.017$). La diferencia entre medias fue del 24% (desviación estándar [DE]: 12%; $p = 0.045$).

Los pacientes que recibieron una DC1 de 900 mg mostraron niveles mayores de inhibición plaquetaria y menor variabilidad interindividual que aquellos que recibieron una DC1 de 600 mg (0.13 frente a 0.29; $p = 0.006$). La DC1 mayor también logró mayor cambio absoluto de la agregación plaquetaria residual (ARP) logrado con 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP a las 4 horas, respecto de la dosis de 600 mg ($19.2 \pm 12.5\%$ frente a $9.7 \pm 13.7\%$; $p = 0.003$), con una diferencia entre medias de 9.5% (DE: 3.1%; $p = 0.001$). A las 24 horas se confirmó el mayor efecto antiagregante plaquetario de la DC de 900 mg, sin encontrarse diferencias entre la utilización de una DC de 900 mg, administrada al inicio, y los esquemas en los que se alcanzaron los 900 mg con la DC2 suministrada 4 horas después de la DC1. La IARP con 20 $\mu\text{mol/l}$ fue significativamente mayor en los individuos que recibieron 900 mg de clopidogrel respecto de los que recibieron 300 mg ($64.0 \pm 38.4\%$ frente a $30.7 \pm 57.3\%$) con una diferencia entre medias de 33.2% (DE: 11.6%; $p = 0.002$).

Se encontraron tasas menores de respuesta subóptima al clopidogrel en los pacientes que recibieron la DC1 de 900 mg respecto de aquellos tratados con la DC1 de 600 mg y una DC2 de 300 mg. Cuanto mayor fue la DC1, menor fue la tasa de respuesta subóptima. A las 24 horas, la tasa de respuesta subóptima resultó similar para los tres esquemas de carga.

La diabetes, la hipertensión y la cantidad de plaquetas se correlacionaron en forma no significativa con una respuesta subóptima al clopidogrel. La DC1 de 900 mg fue la única variable que se relacionó de manera relevante e independiente con una respuesta óptima a las 4 horas (*odds ratio* = 5.29; intervalo de confianza del 95% = 1.41 a 19.81; $p = 0.01$).

Al comienzo del estudio, el 27.6% de los pacientes tenía agregación plaquetaria máxima mayor del 50%, mientras que a las 24 horas y luego de recibir los 900 mg de clopidogrel, ese límite fue superado por sólo el 5% de los individuos.

No se encontraron diferencias en la seguridad o la eficacia clínica con los distintos esquemas de carga; todos fueron bien tolerados. No se observaron hemorragias graves y menos del 1% de los pacientes asignados a cada esquema tuvo un episodio de hemorragia menor. Sólo se produjeron 2 fallecimientos: uno relacionado con disección de aorta y otro con una neoplasia. Un paciente tuvo un infarto de miocardio cercano al procedimiento y otro debió ser revascularizado en forma urgente. No se registraron accidentes cerebrovasculares.

Se compararon los efectos de tres esquemas de carga de clopidogrel sobre la función plaquetaria en pacientes en tratamiento con una DM de 75 mg, sometidos a angioplastia. Se evaluó la ARP para identificar una respuesta subóptima al fármaco y se encontró una mayor inhibición plaquetaria a las 4 horas con DC de 900 mg respecto de la de 300 mg o 600 mg; sin embargo, la diferencia desapareció cuando, luego de la DC1, se empleó una DC2 4 horas después para completar la dosis de 900 mg en todos los pacientes. A las 24 horas, todos los sujetos presentaron niveles similares de inhibición plaquetaria, lo que sugiere que la absorción o el metabolismo de la droga no es un factor limitante, ni siquiera al emplear una dosis de 900 mg. A su vez, hubo menos pacientes con respuesta subóptima después de 4 horas de recibir una DC1 de 900 mg.

En el estudio RELOAD se empleó una dosis de 900 mg, sobre la base de los hallazgos de los estudios tales como ALBION o ISAR-CHOICE, en los que se registró mayor inhibición plaquetaria, menor latencia de acción y menor tasa de respuesta subóptima.

Los resultados del RELOAD son consistentes con los del ensayo ARMYDA-4, en el que se sugirió que la DC con 600 mg de clopidogrel antes de una angioplastia no otorga beneficios adicionales sobre la reactividad plaquetaria ni beneficio clínico adicional respecto de la omisión de la DC en pacientes bajo tratamiento crónico con clopidogrel en DM de 75 mg.

Según lo observado en el estudio ISAR-CHOICE, se asumió que la dosis máxima metabolizable de clopidogrel era de 600 mg.

En el RELOAD se fraccionó intencionalmente la DC para llegar a los 900 mg y, dado que no se observaron diferencias en la IARP, se podría afirmar que la absorción o el metabolismo no son saturables con esa dosis. Por el contrario, con esta dosis también se observó menor tasa de respuesta subóptima, más allá del esquema empleado para administrarla.

Según los autores, los hallazgos del RELOAD pueden ser clínicamente relevantes. Recientemente, se ha sugerido que

la DC de clopidogrel mayor de 600 mg podría reducir los eventos dentro de los primeros meses luego de una angioplastia y que la respuesta subóptima al clopidogrel es un factor de riesgo modificable.

Los hallazgos de un estudio en curso (CURRENT-OASIS 7) podrían responder en forma más concluyente ese interrogante.

En el RELOAD se observó que una DC de 900 mg fue la única variable independiente asociada con respuesta óptima al fármaco, lo que justificaría el uso de esa DC en pacientes sometidos a angioplastia, tratados previamente con clopidogrel o no. Sin embargo, existen trabajos en los que se observó que con dosis mayores de esta droga o de otras tienopiridinas puede obtenerse mayor inhibición plaquetaria.

En el estudio PRINCIPLE-TIMI 44, una DC de 60 mg de prasugrel duplicó el nivel de inhibición plaquetaria al compararla con una DC de 600 mg de clopidogrel, sin que se observaran casos de respuesta subóptima a la droga en estudio.

Por su parte, en el estudio TRITON-TIMI 38 se consiguieron mejores resultados clínicos con prasugrel (DC 60 mg y DM 10 mg) que con clopidogrel (DC 300 mg y DM 75 mg), con reducción importante de la trombosis del *stent* en pacientes de alto riesgo sometidos a angioplastia.

En el RELOAD se puso de manifiesto la gran variabilidad interindividual en la respuesta plaquetaria a la DM de 75 mg de clopidogrel, y los autores sostienen que, en casos individuales de respuesta subóptima, se podrían evitar los eventos isquémicos aumentando la DM o reemplazando el clopidogrel por prasugrel, y evitar así exponer a los pacientes que responden en forma óptima a mayor riesgo de sangrado.

De todas maneras, la identificación de sujetos con respuesta subóptima es dificultosa y todavía debe determinarse cuál es el mejor método para lograrla.

Dentro de las limitaciones del ensayo, debe mencionarse que el RELOAD es un estudio no aleatorizado. Sin embargo, la asignación fue consecutiva y por orden de inclusión. Además, los investigadores y los técnicos de laboratorio no conocían el grupo al que habían sido asignados los pacientes.

Por otro lado, los autores reconocen que la muestra analizada no es lo suficientemente grande para evaluar criterios clínicos de valoración.

Según los expertos, es posible aumentar el nivel de inhibición plaquetaria con el uso de una DC de 900 mg antes de una angioplastia en pacientes tratados previamente con una DM de 75 mg, sin que tenga importancia la duración de esa terapia.

Con esa DC también se logra incrementar la velocidad de la respuesta y se reducen los casos de respuesta subóptima al tratamiento con clopidogrel.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104064

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	Señale la diferencia entre la estrategia invasiva precoz y la tardía en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST:	A) La primera es menos costosa y reduce la incidencia de muerte e infarto no fatal, en relación con la segunda. B) La primera es más costosa, sin diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos. C) Los costos son similares, pero la primera reduce la mortalidad. D) La segunda es menos costosa, aunque no logra reducir los eventos adversos.
2	¿Cómo actúa el candesartán?	A) Mediante el bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos. B) Mediante el bloqueo de los receptores alfa 2 presinápticos. C) Mediante el bloqueo del receptor de angiotensina. D) Inhibe la liberación de renina.
3	¿Por qué la dosis de carga de 900 mg de clopidogrel no ha demostrado mayores beneficios que la de 600 mg en pacientes sometidos a coronariografía o angioplastia?	A) Por la limitación de la absorción intestinal del fármaco. B) Por la eficacia dependiente del tiempo. C) Las dos primeras son correctas. D) Ninguna es correcta.
4	¿Cómo varían los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) con el tratamiento hipolipemiente, según el perfil lipídico basal del paciente?	A) Los hipolipemiantes causan mayor descenso del HDLc en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). B) El HDLc desciende en mayor medida ante niveles basales bajos de LDLc. C) La magnitud del descenso del HDLc no depende de los niveles iniciales del LDLc. D) La magnitud del descenso del LDLc es mayor en sujetos con triglicéridos bajos.
5	¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la fibrilación auricular es correcta?	A) Es una complicación frecuente del infarto de miocardio. B) Se asocia con mayor mortalidad a corto y a largo plazo. C) Se relaciona con mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular. D) Todas son correctas.
6	¿Cuáles de los siguientes son signos electrocardiográficos que pueden presentarse en el síndrome de Brugada?	A) Bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. B) Bloqueo de rama derecha y descenso del segmento ST en derivaciones precordiales derechas. C) Bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anterior izquierdo. D) Morfología de bloqueo de rama izquierda y elevación del segmento ST.
7	¿Qué diferencias presentan los accesos femoral y radial en un cateterismo cardíaco en términos de incidencia de sangrado y mortalidad?	A) El acceso femoral redujo la mortalidad y el sangrado grave respecto del acceso radial. B) El acceso radial se asoció con menor incidencia de complicaciones de sangrado, sin diferencias en la mortalidad. C) El acceso femoral redujo el sangrado grave, sin efecto sobre la mortalidad. D) El acceso radial se asoció con menor incidencia de sangrado y mortalidad.
8	¿Cómo puede evaluarse la función diastólica del ventrículo izquierdo?	A) Con ecocardiograma. B) Con estudio de imagen tisular por Doppler. C) Las dos primeras son correctas. D) Ninguna es correcta.
9	¿Cuáles de las siguientes son hipótesis acerca de la etiología y patogénesis de la miocardiopatía periparto?	A) Se debería a una respuesta inmune anormal. B) Se debería al aumento de la apoptosis de los miocitos. C) Se debería a un proceso inflamatorio mediado por citoquinas. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	La estrategia invasiva precoz es más costosa, sin diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos.	En el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, la terapéutica invasiva precoz fue ligeramente más costosa que la selectiva, sin disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares adversos.	B
2	Mediante el bloqueo del receptor de angiotensina.	El candesartán es un antagonista del receptor de angiotensina II, mediante el cual ejerce su efecto hipotensor.	C
3	Las dos primeras son correctas.	No se han demostrado mayores beneficios con dosis de carga de 900 mg de clopidogrel debido a la limitación de su absorción o a una eficacia acumulativa dependiente del tiempo. Esto podría superarse con dos dosis de 600 mg, separadas por al menos 18 a 24 horas.	C
4	El HDLc desciende en mayor medida ante niveles basales bajos de LDLc.	Diversos estudios recientes demostraron que el descenso de los niveles de HDLc con bezafibrato fue mayor en pacientes que presentaban niveles basales más bajos de LDLc.	B
5	Todas son correctas.	Además de tratarse de una alteración del ritmo cardíaco asociada con enfermedad cerebral embólica, la fibrilación auricular es una arritmia de aparición frecuente en el infarto de miocardio, que se relaciona con el aumento de la mortalidad a corto y a largo plazo en todos los pacientes con enfermedad coronaria.	D
6	Bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas.	El síndrome de Brugada es una afección cardíaca caracterizada por la presencia de arritmias ventriculares graves, muerte súbita y un patrón electrocardiográfico con morfología de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas con onda T negativa.	A
7	El acceso radial se asoció con menor incidencia de complicaciones de sangrado, sin diferencias en la mortalidad.	Un metaanálisis reciente demostró que el acceso radial se asoció con menor frecuencia de complicaciones del sitio de punción y sangrado grave, aunque sin impacto sobre la mortalidad.	B
8	Las dos primeras son correctas.	En la actualidad, el ecocardiograma y el estudio de imagen tisular por Doppler, además del cateterismo cardíaco, son los métodos para evaluar la función diastólica. Se investiga el papel de la resonancia magnética nuclear en este sentido.	D
9	Todas son correctas.	La etiología de la miocardiopatía periparto se desconoce, pero se han propuesto varias hipótesis al respecto, relacionadas con respuestas inmunes alteradas, aumento de la apoptosis, inflamación mediada por citoquinas, factores genéticos, exceso de prolactina y aumento del tono adrenérgico, entre otros.	C