

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Cardiología

serie

Vol. 17, Nº 6, enero 2011

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

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

### Artículos distinguidos

- A - La Terapia Anticoagulante Puente en la Fibrilación Auricular  
Alfonso Tafur, SIIC.....2

### Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Las Miocardiopatías Asociadas con el Alcohol y la Cocaína  
Awtry E, Philippides G  
Progress in Cardiovascular Diseases  
52(4):289-299, Ene 2010.....8

- 2 - Revisión Sistemática de Ensayos Clínicos en los que se Utilizaron Vasodilatadores para Tratar la Hipertensión Arterial Pulmonar: Razones que Justifican un Nuevo Enfoque  
Macchia A, Marchioli R, Rich S y col.  
American Heart Journal 159(2):245-257, Feb 2010.....10

- 3 - Ventrículo Izquierdo no Compactado  
Sarma RJ, Chana A, Elkayam U  
Progress in Cardiovascular Diseases  
52(4):264-273, Ene 2010.....11

- 4 - Edema Pulmonar Relámpago  
Rimoldi SF, Yuzefpolskaya M, Allemann Y, Messerli F  
Progress in Cardiovascular Diseases  
52(3):249-259, Nov 2009.....13

- 5 - Incidencia de Eventos Cardiovasculares en Pacientes Diabéticos Sometidos a Diferentes Terapias Antihipertensivas  
Weber MA, Bakris GL, Pitt B y col.  
Journal of the American College of Cardiology  
56(1):77-85, Jun 2010.....15

- 6 - Seguridad de la Endarterectomía Carotídea durante el Tratamiento con Clopidogrel  
Wait S, Abl A, Nakaji P  
Journal of Neurosurgery  
113(4):908-912, Oct 2010.....17

### Novedades seleccionadas

- 7 - Beneficios de los Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina en los Pacientes con Demencia  
Li NC, Lee A, Wolozin B y col.  
BMJ 2010.....23

- 8 - Efectos del Aporte Complementario de Acido Fólico y Vitamina B<sub>12</sub> sobre la Enfermedad Cardiovascular  
Armitage JM, Bowman L, Collins R y col.  
JAMA 303(24):2486-2494, Jun 2010.....24

- 9 - La Cirugía Temprana de la Endocarditis Infecciosa Reduce la Mortalidad Intrahospitalaria  
Lalani T, Cabell CH, Wang A y col.  
Circulation 121(8):1005-1013, Mar 2010.....26

- 10 - Relación entre la Adiposidad y el Riesgo de Diabetes en Distintas Edades  
Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS y col.  
JAMA 303(24):2504-2512, Jun 2010.....27

- 11 - Evalúan la Incidencia de Infarto de Miocardio y de Accidente Cerebrovascular en Sujetos Sometidos a Regímenes Terapéuticos de Dos Drogas  
Boger-Megjido I, Heckbert S, Psaty B y col.  
BMJ, 2010.....29

Contacto Directo.....31

Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....32

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	3
Anestesiología	6
Atención Primaria	1, 6, 8, 9, 11
Cardiología Clínica	3
Cirugía	6, 9
Cuidados Intensivos	A, 1, 4, 6, 9
Diabetología	5, 10
Diagnóstico por imágenes	A
Educación Médica	5, 11
Emergentología	A
Endocrinología y Metabolismo	10
Epidemiología	10
Farmacología	5, 6
Geriatría	5, 6
Hematología	A, 6
Medicina Familiar	3, 5 - 8, 10, 11
Medicina Farmacéutica	11
Medicina Interna	3, 4, 6, 8, 11
Neumonología	2, 4
Neurología	A, 7
Nutrición	8, 10
Pediatría	3
Reumatología	2
Salud Pública	1
Toxicología	1





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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. Pihueu †, 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

Pi i Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques

Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus  
firmantes o de los autores que han redactado los artículos  
originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y  
Temas Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
www.siic.salud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Marcelo Trivi

### Comité de Expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel Jorge Albertal, Ricardo Anania, Moisés Aptevar, 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, Florencio Garófafo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Laffleur, 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

Acta Cardiológica Sinica

Agencia Sistema de Noticias

Científicas (aSNC-SIIC)

American Heart Association (AHA)

American Heart Journal

American Journal of Cardiology

American Journal

of Cardiovascular Drugs

American Journal

of Hypertension

American Journal of Medicine

American Journal of Respiratory

and Critical Care Medicine

American Journal of the Medical

Sciences

American Society of Nuclear

Cardiology Newsletter

Annals of Internal Medicine

Annals of Pharmacotherapy

Annals of Surgery

Annals of Thoracic Surgery

Archives des Maladies du Coeur

et des Vaisseaux

Archives of Internal Medicine

Archives of Medical Research

Archivos de Cardiología

de México

Arquivos Brasileiros

de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de

Endocrinologia e Metabologia

Arterioesclerosis, Thrombosis

and Vascular Biology

Arteriosclerosis, Thrombosis,

and Vascular Biology

Atherosclerosis

Atherosclerosis Supplements

BMC Cardiovascular Disorders

British Heart Journal

British Journal of Clinical

Pharmacology

British Journal of Hospital Medicine

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Cardiology

Canadian Journal of Physiology

and Pharmacology

Canadian Medical Association

Journal (CMAJ)

Cardiology in Review

Cardiovascular Drug Reviews

Chest

Circulation

Circulation Research

Clinical Cardiology

Clinical Drug Investigation

Coronary Artery Disease

Critical Care Medicine

Current Journal Review

Current Opinion in Cardiology

Diabetes Research and Clinical

Practice

Drugs

European Heart Journal

European Journal

of Cardio-Thoracic Surgery

European Journal of Heart Failure

European Journal of Vascular

and Endovascular Surgery

Gaceta Médica de México

Heart

Heart and Lung

Hypertension

Hypertension Research

Indian Heart Journal

Interactive Cardiovascular

and Thoracic Surgery

International Journal of Cardiology

International Journal of Clinical

Practice

Italian Heart Journal

Japanese Heart Journal

Jornal Vascular Brasileiro

Journal of Cardiac Surgery

Journal of Cardiovascular Magnetic

Resonance

Journal of Cardiovascular

Pharmacology and Therapeutics

Journal of Clinical Hypertension

Journal of Clinical Investigation

Journal of Endovascular Therapy

Journal of Human Hypertension

Journal of Hypertension

Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology

Journal of Nuclear Cardiology

Journal of Thoracic

and Cardiovascular Surgery

Journal of Vascular Surgery

Journal of the American College

of Cardiology (JACC)

Journal of the American Medical

Association (JAMA)

Journal of the American Society

of Echocardiography

Journal of the Hong Kong College

of Cardiology

Journal of the Royal Society

of Medicine (JRSM)

Lipids

Mayo Clinical Proceedings

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

Mediterranean Journal of Pacing

and Electrophysiology

New England Journal of Medicine

(NEJM)

Polish Heart Journal

Postgraduate Medical Journal

Progress in Cardiovascular

Diseases

QJM: An International Journal

of Medicine

Revista Argentina de Cardiología

Revista Chilena de Cardiología

Revista de la Federación Argentina

de Cardiología

Revista Española de Cardiología

Salud(i)Ciencia

Stroke

The Lancet

Thorax

Thrombosis Journal

Thrombosis Research

Tohoku Journal of Experimental

Medicine

Trabajos Distinguidos Cirugía

Trabajos Distinguidos Clínica Médica

Trabajos Distinguidos Factores

de Riesgo

Trabajos Distinguidos Pediatría

## Artículos distinguidos

(<http://www.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 relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - La Terapia Anticoagulante Puente en la Fibrilación Auricular

Alfonso Tafur, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** MD, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Atrial fibrillation is associated with a 5-6 fold increase of stroke risk and as such is the most common cause of cardioembolism. Warfarin anticoagulation reduces this risk by nearly 70%. Patients with atrial fibrillation however often require temporary warfarin interruption for an invasive procedure. This scenario is a common clinical problem, affecting nearly 400 000 patients in North America each year. The use of «bridging» heparin therapy reduces the time interval off anticoagulants and thereby theoretically reduces the risk of peri-procedural cardioembolic events. Yet not all patients require this form of therapy. Conditions increasing the risk of peri-procedural thrombosis in patients with atrial fibrillation include mechanical heart valves, history of prior arterial embolism or stroke, known intracardiac thrombus, and high composite CHADS2 score ( $\geq 4$ ). For anticoagulated patients with non valvular AF requiring an invasive procedure, one should consider bridging heparin therapy only for those patients at the highest risk of thromboembolism. Patient management must be individualized balancing both the patient-specific and procedure-specific risks of bleeding and thrombosis when making these recommendations.*

### Resumen

La fibrilación auricular se asocia con un aumento de 5 a 6 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular y como tal es la causa más común de cardioembolismo. La anticoagulación con warfarina reduce este riesgo en casi un 70%. Sin embargo, los pacientes con fibrilación auricular (FA) a menudo requieren la interrupción temporal de la warfarina debido a un procedimiento invasivo. Este escenario es un problema clínico frecuente, que afecta a casi 400 000 pacientes por año en Norteamérica. El uso de "puentes" de tratamiento con heparina reduce el intervalo de tiempo sin anticoagulación y por tanto disminuye teóricamente el riesgo de eventos cardioembólicos cercanos al procedimiento. Sin embargo, no todos los pacientes requieren este tipo de terapia. Las condiciones que aumentan el riesgo de trombosis vinculado con el procedimiento en pacientes con fibrilación auricular incluyen las válvulas cardíacas mecánicas, el antecedente de embolia arterial o un accidente cerebrovascular previo, trombo intracardiaco conocido, y el alto puntaje compuesto CHADS2 (4 o más). Para los pacientes anticoagulados con FA de causa no valvular que requieren un procedimiento invasivo, se debe considerar la terapia con heparina como puente sólo en aquellos con mayor riesgo de tromboembolismo. El manejo clínico del paciente debe ser individualizado, manteniendo un equilibrio entre el riesgo específico del paciente y el riesgo específico del procedimiento, tanto para trombosis como para hemorragias.

### Introducción

Cada año en los EE.UU., 795 000 personas sufren un accidente cerebrovascular (ACV), nuevo o recurrente, con una muerte asociada cada 4 minutos.<sup>1</sup> Del mismo modo, el ACV es la primera o segunda causa más frecuente de mortalidad en la mayoría de los países de América Latina.<sup>2</sup> La fibrilación auricular (FA) representa la causa más común de cardioembolismo y se asocia con un aumento de 5 a 6 veces en el riesgo de ACV.<sup>3-5</sup> La anticoagulación con antagonistas de la vitamina K o con un inhibidor directo de la trombina reduce el riesgo de tromboembolismo (TE) por FA en un 68% (rango 45%-82%).<sup>6,7</sup> Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes con FA tienen un alto riesgo de ACV y deben ser tratados con anticoagulación oral crónica.<sup>3,4</sup> Sin embargo, este tratamiento representa un problema cuando

se plantea la necesidad de realizar procedimientos invasivos o quirúrgicos. La anticoagulación se asocia con un riesgo mayor de sangrado en el sitio de la cirugía, mientras que su interrupción puede poner a los pacientes en riesgo de TE. Este escenario es un problema clínico común, para casi 400 000 pacientes por año en Norteamérica.<sup>8</sup>

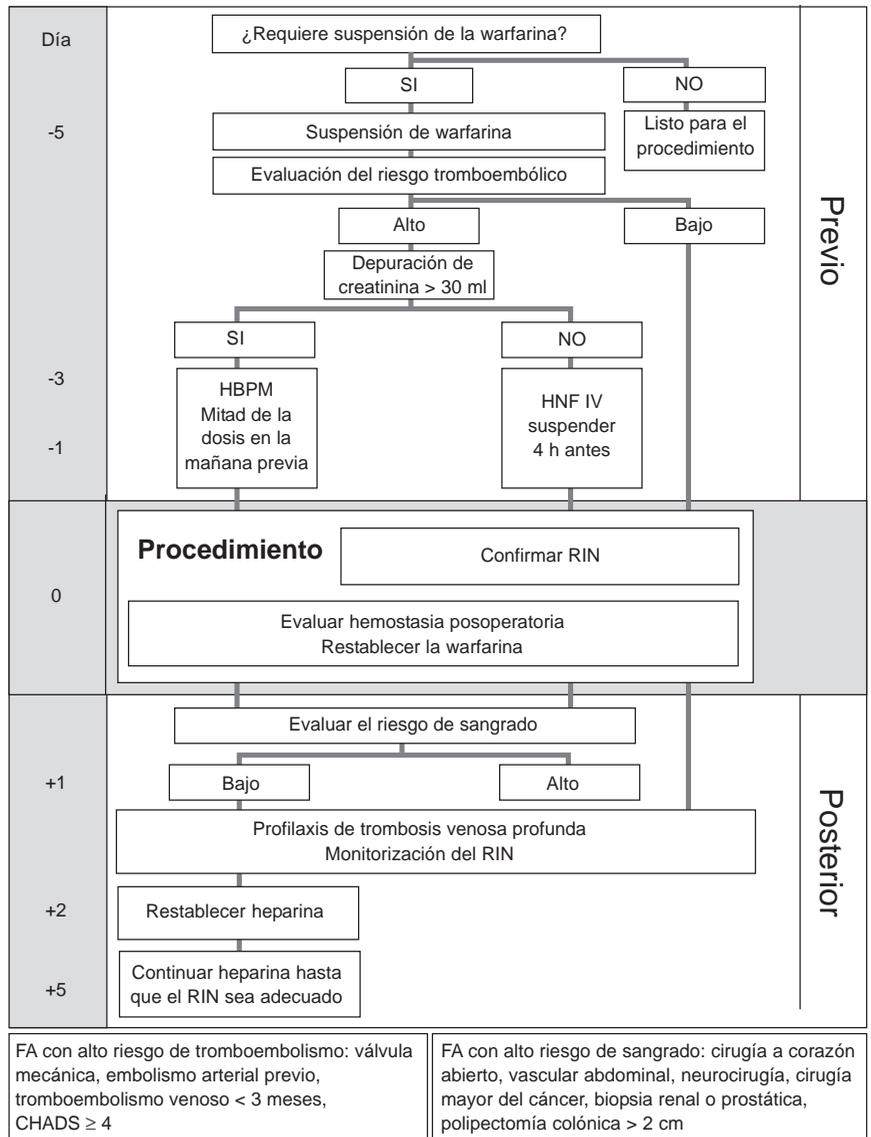
Es difícil establecer una recomendación uniforme para el manejo de la anticoagulación periprocedimiento para todo paciente con FA no valvular en tratamiento crónico con warfarina, ya que el riesgo específico de TE del paciente y de hemorragia durante el procedimiento varían considerablemente.<sup>9,10</sup> Se ha propuesto una serie de alternativas que abarcan desde la simple interrupción de la warfarina 5 días antes de la cirugía y su restablecimiento después del acto quirúrgico utilizando un tratamiento puente con heparina no fraccionada (HNF) intravenosa o heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea. La decisión de utilizar esta terapia puente debe equilibrar el riesgo y las

**Participaron en la investigación:** Robert McBane II, MD; Waldemar E. Wysokinski, Associate Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

consecuencias del TE posoperatorio con el riesgo y las consecuencias de la hemorragia posoperatoria. Casi el 3% de los principales episodios de hemorragias posoperatorias son fatales, aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo. Por el contrario, el ACV cardioembólico en la FA resulta en un déficit neurológico grave o muerte en el 70% de los pacientes. A pesar del desacuerdo respecto de la estrategia óptima de anticoagulación vinculada con el procedimiento, diversos expertos y grupos de consenso sostienen la necesidad de un tratamiento anticoagulante de corta acción como puente para la mayoría de los pacientes con FA.<sup>9-16</sup> Los objetivos de este artículo son revisar el conocimiento actual en relación con los riesgos de TE con la suspensión del tratamiento anticoagulante y los riesgos de hemorragias mayores con la utilización de heparina como terapia "puente" en pacientes con FA. Se presenta un enfoque sistemático para estos pacientes que requieren la interrupción temporal de su anticoagulación para un procedimiento invasivo, combinando estos riesgos de manera específica para el paciente.

**Tasa de complicaciones tromboembólicas periprocedimiento**

El estudio prospectivo y observacional REGIMEN incluyó 14 centros en EE.UU. y Canadá para comparar el tratamiento puente con HBPM y HNF en pacientes sometidos a un procedimiento invasivo. La tasa de eventos tromboembólicos fue de 2.4% para los pacientes con HNF puente frente al 0.9% para HBPM como puente.<sup>17</sup> No obstante, este estudio no se limitó a pacientes con FA, que representaron menos del 40% de toda la cohorte. En un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte, con un solo grupo de pacientes, ya sea con válvulas cardíacas protésicas o con FA y al menos un factor de riesgo tromboembólico, se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento puente ambulatorio con HBPM. De 224 pacientes, la mitad tenía FA como la única indicación para la anticoagulación. La warfarina fue interrumpida 5 días antes y la HBPM se inició 3 días antes de la intervención y su administración se prolongó durante por lo menos 4 días en el posoperatorio. Los pacientes fueron seguidos durante 3 meses para detectar TE o hemorragia. La tasa acumulada de TE a 3 meses fue del 3.6% (intervalo de confianza del 95% [IC]:1.6-6.9). En sólo 2 de los 8 eventos se sospechó el origen cardioembólico.<sup>11</sup> Tres de los 8 pacientes que sufrieron episodios tromboembólicos durante el posoperatorio tenían FA como la causa subyacente de la anticoagulación. De estos 3 enfermos, 2 sufrieron un infarto de miocardio y uno presentó un ACV. El paciente con fibrilación auricular que sufrió el ACV posoperatorio había



**Figura 1.** Estrategias para pacientes anticoagulados con fibrilación auricular que necesitan una intervención quirúrgica.

recibido la dosis completa de HBPM en el momento del evento.

Hasta la actualidad, existen pocos estudios sobre tratamiento puente restringido a pacientes con FA. Un estudio prospectivo incluyó 345 pacientes con FA que debieron suspender los antagonistas de la vitamina K debido a la necesidad de realizar un procedimiento invasivo. Los pacientes recibieron tratamiento puente con HBPM basado en el riesgo de TE. De los 345 participantes, 204 recibieron tratamiento puente mientras que 182 no lo hicieron. El seguimiento de 3 meses reveló una incidencia acumulada muy baja de TE (1%, IC: 0.0%-2.1%).<sup>14</sup>

En este estudio, 1 de 182 pacientes sin tratamiento puente y 2 de 204 pacientes con tratamiento puente presentaron un episodio de apoplejía. Todos los eventos ocurrieron dentro de las 2 semanas de la interrupción de la warfarina. La tasa de eventos estuvo dentro del riesgo esperado de ACV a 3 meses para pacientes con FA (0.09-2.07%).<sup>6</sup> Aunque no hubo una diferencia significativa en las tasas de TE entre los pacientes con tratamiento puente con HBPM y sin él, es difícil llegar a una conclusión definitiva debido a que los grupos de estudio

no fueron aleatorizados. Un estudio más pequeño de Vink y col. incluyó 94 pacientes con FA en tratamiento anticoagulante crónico.<sup>18</sup> Estos investigadores no comprobaron eventos TE dentro del mes de seguimiento de los pacientes evaluados que fueron sometidos a 121 intervenciones quirúrgicas no cardíacas. Más recientemente, Bui y col. informaron los resultados de un estudio retrospectivo de cohorte con 2 meses de seguimiento en un solo centro, que incluyó 48 pacientes con FA que requirieron 68 episodios de tratamientos puente.<sup>19</sup> No se produjeron episodios TE aunque sólo fueron incluidos 10 pacientes de alto riesgo. Un metanálisis de pacientes tratados con anticoagulantes orales sometidos a procedimientos quirúrgicos incluyó 31 estudios con un total de 1 868 pacientes.<sup>20</sup> En total, hubo 29 eventos tromboembólicos, 1.6% (IC: 1.0%-2.1%), incluyendo 7 ACV (0.4%, IC: 0%-0.7%). La tasa de eventos tromboembólicos fue de 0.4% para los pacientes que simplemente continuaron la anticoagulación oral y 0.6% para aquellos que suspendieron el tratamiento anticoagulante oral utilizando la terapia puente con heparina. Sólo una minoría de los sujetos estudiados tenía FA no valvular como indicación para la terapia anticoagulante. En otro análisis que incluyó varios estudios de cohorte prospectivos, sobre 925 pacientes con FA (una parte sustancial con FA valvular), sólo se observaron 7 complicaciones TE.<sup>17</sup> Fue un registro multicéntrico, observacional y no se estandarizó la metodología del tratamiento puente.

En general, la tasa de eventos cardioembólicos en pacientes con FA no valvular que interrumpen la terapia con warfarina para procedimientos invasivos es muy baja. Sin embargo, los estudios disponibles incluyen poblaciones de pacientes muy heterogéneas, estrategias variadas de anticoagulación periprocedimiento y tiempo de duración del seguimiento.

#### **Tasa de complicaciones hemorrágicas cercanas al procedimiento**

El criterio primario de valoración de la seguridad del manejo de la anticoagulación periprocedimiento es la tasa de hemorragias graves. La hemorragia grave (mayor) se define generalmente como hemorragia franca, más una disminución de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dl después del procedimiento o la necesidad de transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrados de glóbulos rojos, o la localización intracraneal, intrarraquídea, intraocular, retroperitoneal, pericárdica o hemorragia que lleva al óbito.<sup>21</sup> No existen normas específicas para la predicción del riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante puente cercano al procedimiento.<sup>10</sup> En un estudio con 345 personas con FA, la tasa acumulativa a 3 meses de hemorragia mayor fue de 2.7% (IC: 1.0%-4.4%). De esta cohorte, más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con heparina como puente. Nueve enfermos experimentaron 10 eventos hemorrágicos después de someterse a 10 procedimientos diferentes. La hemorragia mayor se dividió casi en partes iguales entre hemorragia gastrointestinal y sangrado en el sitio quirúrgico. Cinco de los 9 sujetos que presentaron un episodio de hemorragia importante habían recibido tratamiento con HBPM como puente.<sup>14</sup>

Pengo y col.<sup>16</sup> evaluaron prospectivamente la anticoagulación periprocedimiento en 1 262 pacientes estratificados en dos categorías (riesgo elevado contra bajo riesgo) de acuerdo con el nivel de riesgo tromboembólico.

Los pacientes de alto riesgo son aquellos con prótesis mitral mecánica, prótesis aórtica a disco, prótesis valvulares con FA o un evento embólico previo, o TE venoso reciente (en los últimos 3 meses). Sobre la base del riesgo de TE, los pacientes recibieron una de dos dosis de HBPM (nadroparina o enoxaparina) durante el período preprocedimiento. Los participantes fueron luego estratificados por el riesgo específico de hemorragia vinculada al procedimiento. Un cuarto de los pacientes fueron considerados con alto riesgo de TE. Poco más de la mitad fue tratado con warfarina por la única indicación de FA. La HBPM se reinició entre 12 y 48 horas después del procedimiento. La warfarina se reinició el día 1 posterior al procedimiento a la dosis de mantenimiento preoperatoria, con un incremento del 50%. La tasa de hemorragia mayor en un mes de seguimiento fue de 1.2% (IC: 0.7-2.0).<sup>16</sup> La dosis completa del tratamiento con HBPM predijo una mayor incidencia de hemorragia mayor (*odds ratio*: 4.6, IC: 1.0-19.1) mientras que los que recibieron dosis profiláctica de HBPM presentaron menos del 1% de episodios hemorrágicos. Un metanálisis que incluyó 925 pacientes con FA (una parte importante con FA de causa valvular) de varios estudios de cohorte prospectivos reveló 17 hemorragias graves durante un período variable de seguimiento posterior al procedimiento.<sup>17</sup>

Un estudio reciente informó tasas similares de hemorragia mayor en pacientes con FA con prótesis valvular (3.2%) frente a pacientes con FA no valvular (2.9%) con el tratamiento puente de anticoagulación.<sup>19</sup> Este estudio sugiere que el tipo de procedimiento puede agregar más a la variabilidad de las tasas de hemorragia en comparación con la indicación de anticoagulación. En el estudio de 140 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que requirieron tratamiento puente, la tasa de hemorragia posterior al procedimiento a 3 meses fue tan alta como 4.3% (IC: 1.6-9.1).<sup>22</sup> Aunque todavía no se determinó qué factores predicen episodios hemorrágicos en pacientes que requieren el tratamiento puente, es probable que la dosis de HBPM posterior al procedimiento sea un fuerte factor determinante.<sup>11,16</sup> Tafur y col. identificaron recientemente la presencia de neoplasias malignas en actividad como un importante predictor independiente de eventos de hemorragia mayor entre los pacientes que requieren anticoagulación periprocedimiento.<sup>23</sup> En general, los índices informados de sangrado después de la terapia puente son variables, pero difíciles de comparar, ya que los estudios tienen diseños, inclusión de los participantes y duración del seguimiento heterogéneos.

En resumen, el riesgo de hemorragias clínicamente significativas se debe individualizar en función de las variables específicas de los pacientes y del procedimiento. En general, los procedimientos asociados con alto riesgo de hemorragia incluyen la cirugía a corazón abierto, cirugía vascular abdominal, cirugía mayor relacionada con neoplasias y procedimientos urológicos. La neurocirugía merece una consideración especial porque no está asociada con una mayor tasa de hemorragias, no obstante cualquier sangrado puede tener consecuencias devastadoras. En general, un enfoque conservador de la terapia anticoagulante posoperatoria está garantizado siguiendo estos procedimientos, ya que la hemorragia mayor se asocia con considerable morbilidad y mortalidad. Si la hemorragia mayor es desencadenada por una readministración de la anticoagulación más estricta, el paciente tiene,

paradójicamente, mayor riesgo de trombosis. Con una hemorragia importante, todos los anticoagulantes deben interrumpirse durante un período, dejando al paciente sin protección. Además, los hemoderivados pueden estar asociados con un aumento de trombosis.

### Qué pacientes con fibrilación auricular necesitan el tratamiento puente anticoagulante

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de eventos TE periprocedimiento es difícil. En la actualidad, no existen herramientas clínicas disponibles diseñadas específicamente para este propósito. La puntuación de CHADS (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes y ACV/accidente isquémico transitorio [AIT]) es una regla de predicción clínica para estimar el riesgo anual de ACV en pacientes con FA no de etiología no valvular reumática.<sup>24</sup> A falta de otras herramientas, su sistema de puntuación ha sido utilizado para identificar pacientes con FA que requieren tratamiento puente con heparina.<sup>10</sup> Wysokinski y col. estudiaron prospectivamente una cohorte de 345 pacientes con FA no valvular (74 ± 9 años, 33% mujeres) que fueron sometidos a 386 procedimientos.<sup>14</sup> Se efectuó la anticoagulación periprocedimiento en 204 casos. La puntuación CHADS2 fue ligeramente superior para los pacientes que recibieron tratamiento puente en comparación con aquellos que no lo hicieron (2.2 contra 1.9,  $p = 0.06$ ). Hubo un total de 6 eventos tromboembólicos, incluyendo 3 ACV/AIT y 3 infartos de miocardio, con una tasa acumulada de eventos a 3 meses de 1.1% (IC: 0.0-2.1%). Estos eventos se distribuyeron en partes iguales para la estrategia puente. Debido a que la tasa de eventos fue muy baja, la puntuación CHADS2 no pudo predecir el TE. Estos datos sugieren que la puntuación CHADS2 puede no ser particularmente útil para decidir qué pacientes con FA deben recibir terapia puente periprocedimiento. Este estudio, sin embargo, no fue aleatorizado y los pacientes que recibieron tratamiento puente presentaron una frecuencia significativamente mayor de ACV previo o de embolia arterial periférica en comparación con aquellos que no lo recibieron. Nuestra práctica actual, por lo tanto, es ofrecer tratamiento puente a los pacientes con FA con un ACV previo, AIT o embolia arterial periférica, trombo intracardíaco conocido, prótesis valvulares mecánicas o puntaje CHADS2 muy alto (4 o más). Para los otros pacientes, la warfarina se suspende 5 días antes del procedimiento y se reinicia cuando sea factible.

La mayoría de los estudios sobre anticoagulación periprocedimiento no son específicos para pacientes con FA no valvular.<sup>11,16,17,25</sup> No se informaron estudios clínicos aleatorizados sobre el manejo de la anticoagulación periprocedimiento en estos pacientes. El estudio BRIDGE (*The Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin for an Elective Procedure or Surgery*) está actualmente incorporando pacientes con el fin de analizar si simplemente la suspensión de la warfarina en el período previo a la intervención es suficiente en la mayoría de los pacientes con FA no valvular.<sup>8</sup> El estudio es un ensayo multicéntrico, prospectivo, a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado con la asignación de 3 282 pacientes con FA, ya sea a HBPM o a placebo, antes y después de la cirugía. Los resultados, sin embargo, se pueden esperar para el año 2013.

### Cómo realizar el tratamiento puente en el paciente anticoagulado con FA

A pesar de la aceptación general de la necesidad del tratamiento puente periprocedimiento para pacientes con anticoagulación crónica, hay una considerable variabilidad en la bibliografía acerca de la forma de realizarlo. Los estudios disponibles varían en el diseño, las pautas de anticoagulación perioperatoria y la duración del seguimiento.<sup>11,16,17,25</sup> Además, pocos estudios se han limitado a pacientes con FA no valvular. De hecho, la mayoría de los ensayos combinaron pacientes con todas las indicaciones.<sup>14</sup> Aunque las preferencias de transición varían entre los médicos, se pueden ofrecer varias afirmaciones en relación con el tratamiento puente con heparina.<sup>17,25</sup> En primer lugar, hay pruebas suficientes sobre la seguridad general de las HBPM en pacientes ambulatorios sin control, administradas por vía subcutánea.<sup>11,13,17,19</sup> Para garantizar la eliminación completa de cualquier residuo, la última dosis de HBPM preoperatoria debe ser administrada 24 horas antes del procedimiento, es decir la mitad de la dosis diaria total.<sup>26,27</sup> Esta forma de terapia se debe reservar para los pacientes con función renal aceptable, habida cuenta de que la HBPM se elimina por esa vía. A tal efecto, la función renal aceptable se define como el *clearance* de creatinina superior a 30 ml/minuto. En segundo lugar, este enfoque es más rentable que la hospitalización para administrar heparina no fraccionada intravenosa.<sup>15</sup> La entrega de HBPM debe producirse en el ámbito ambulatorio, cuando sea factible.

Basándonos en nuestra experiencia, el manejo actual periprocedimiento de los pacientes con FA que requieren un procedimiento invasivo en el Departamento de Trombosis de la Clínica Mayo comienza evaluando si la suspensión del anticoagulante es necesaria para el procedimiento propuesto. Hay muchos procedimientos que pueden realizarse de forma segura sin interrumpir la warfarina. Estos incluyen la endoscopia diagnóstica, biopsias menores y procedimientos dentales u oftalmológicos. Si existe alguna duda sobre esta cuestión, estos temas deben discutirse con el encargado del procedimiento. Si se considera necesario interrumpir la terapia con warfarina, el siguiente paso es evaluar la propensión de la persona a los eventos tromboembólicos. En general, los pacientes con FA y un ACV previo, AIT o embolia arterial periférica, trombo intracardíaco conocido, prótesis valvulares mecánicas o puntaje CHADS2 muy alto (4 o más) se consideran de alto riesgo, mientras que los pacientes sin estas variables se consideran de bajo riesgo. Los pacientes considerados de riesgo no alto para ACV son manejados en forma conservadora con sólo suspensión de warfarina 5 días antes de la cirugía y reinicio con dosis habitual diaria sin carga después de la intervención. En los pacientes considerados en riesgo de ACV alto, la warfarina se suspende 5 días antes de la cirugía y se considera la elegibilidad para HBPM. Estos pacientes de alto riesgo son candidatos potenciales a HBPM ambulatoria, si el *clearance* de creatinina es superior a 30 ml/minuto. Para los pacientes con HBPM de puente, se requiere evitar el efecto residual de heparina en el momento de la cirugía administrando la última inyección de HBPM por vía subcutánea 24 horas antes del procedimiento (50% de la dosis calculada una vez al día). Para pacientes de muy alto riesgo, con función renal limitada definida como un *clearance* de creatinina < 30 ml/min, se considera la hospitalización para administrar HNF intravenosa. El manejo periprocedimiento preoperatorio es

relativamente sencillo. La anticoagulación posoperatoria requiere decisiones complejas por varias razones. En primer lugar, un reinicio agresivo de la anticoagulación puede precipitar una hemorragia importante, sobre todo si el procedimiento quirúrgico conlleva un riesgo intrínseco de hemorragia. Por ese motivo, abogamos por la anticoagulación posoperatoria realizada con precaución y conservadora para la mayoría de los pacientes. En segundo lugar, la inflamación y el daño tisular relacionado a la cirugía puede estar asociado con una mayor propensión a la trombosis. Por lo tanto, la decisión de la anticoagulación posoperatoria es similar a caminar por la cuerda floja entre la hemorragia y la trombosis. En pacientes de alto riesgo, si la heparina se reinicia después de la cirugía, abogamos para retrasar las dosis terapéuticas de HBPM o HNF durante al menos 48 horas. Particularmente para los pacientes con FA como la única indicación para la terapia anticoagulante, el riesgo de hemorragia mayor posoperatorio es muy superior al riesgo de TE. Considerando que el reinicio de warfarina tarda aproximadamente 5 días antes de llegar a un estado de anticoagulación estacionario, esta droga puede iniciarse tan pronto como el paciente es capaz de recibir medicamentos por vía oral. Para cuando el RIN llegue a niveles terapéuticos, la hemostasia debe estar bien asegurada. La warfarina y el tratamiento con heparina se superponen típicamente durante al menos 5 días y hasta que el RIN supera el límite inferior del rango terapéutico durante al menos 24 horas. El tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse 5 días antes de la cirugía y se reinicia una vez conseguida la hemostasia. La terapia con aspirina a menudo se puede continuar durante todo el curso del procedimiento sin interrupción. La única excepción a esta regla podrían ser los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos complejos.

Aunque un algoritmo (Figura 1) puede ser útil para la toma de decisiones de carácter general en pacientes con FA, la aproximación final debe ser individualizada. Las modificaciones pueden hacerse de acuerdo con la hemorragia estimada y el riesgo tromboembólico. Los procedimientos que deben dar lugar a una mayor conciencia de sangrado incluyen la cirugía a corazón abierto, cirugía vascular abdominal, neurocirugía, cirugía mayor por cáncer y los procedimientos urológicos.<sup>14</sup> Además, se observaron hemorragias importantes con anticoagulación agresiva en cirugías de próstata y biopsias de riñón, marcapasos o un implante de desfibrilador, y la resección de pólipos colónicos, especialmente pólipos sésiles de más de 2 cm de diámetro.<sup>9,28,29</sup> Douketis y col. sugirieron evitar el reinicio de las HBPM en puente después de un procedimiento en pacientes con un riesgo elevado de hemorragia.<sup>13</sup> Si la HBPM es utilizada por más de 5 días, debe garantizarse el seguimiento del recuento de plaquetas para la trombocitopenia inducida por heparina.<sup>12</sup> Estas recomendaciones generales siguen las actuales directrices basadas en la evidencia (8ª edición) del *American College of Chest Physicians*.<sup>10</sup> Siempre que sea posible, estas directrices deben ser seguidas. En algunas circunstancias, es necesario desviarse de las normas. En estas situaciones, es importante incluir una lista de las variables clínicas que justifican las desviaciones de referencia actuales y futuras. Cada paciente es único y requiere atención y toma de decisiones individualizada. Las directrices son un recurso muy útil y complementario para orientar el “arte de la medicina”.

## Agenda de investigación

### *Nuevos anticoagulantes*

A los efectos del manejo periprocedimiento, el anticoagulante ideal sería aquel que simplemente se suspende inmediatamente antes de un procedimiento invasivo y se reinicia inmediatamente después. El nuevo inhibidor de la trombina oral dabigatrán puede ser útil para este propósito. El dabigatrán demostró recientemente ser al menos tan eficaz y seguro como la warfarina en pacientes con AF.<sup>7</sup> El dabigatrán tiene una vida media de 12 a 17 horas, y por lo tanto, tendría que ser suspendido de 4 a 5 vidas medias antes de la cirugía.<sup>21</sup> La reanudación posoperatoria es probable que deba seguir las mismas precauciones que la terapia con heparina. El rivaroxaban y el apixaban, nuevos inhibidores orales directos del factor Xa, pueden tener las mismas ventajas.<sup>30-32</sup> Serán necesarios futuros ensayos aleatorizados para evaluar tanto la seguridad como la eficacia de estos nuevos agentes durante el período perioperatorio antes de que pueda proporcionarse cualquier recomendación. Actualmente, ninguno de estos agentes está aprobado por la FDA en los EE.UU.

### *Nuevos predictores de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA*

Las estrategias para un manejo eficaz de los pacientes con FA requieren herramientas capaces de identificar los pacientes que tienen mayor riesgo tanto de eventos tromboembólicos como de hemorragia. La capacidad para discriminar pacientes de alto riesgo de pacientes de bajo riesgo (tanto para hemorragia como para trombosis) sería muy útil clínicamente para guiar el uso de la terapia de anticoagulación. Las herramientas de precisión ideal serían las que identifiquen pacientes en ambos extremos de este espectro hemostático.

Los intentos anteriores de desarrollar herramientas para identificar pacientes con FA y una propensión a la trombosis son limitados por el diseño de los ensayos. La mayoría de los algoritmos clínicos se derivaron de cohortes de estudio de pacientes con FA y ACV sin definir el mecanismo subyacente. A pesar de que la FA es un factor conocido de riesgo de ACV, no todos los ACV en pacientes con FA son el resultado de una embolia de trombos provenientes de la orejuela de la aurícula izquierda. De hecho, casi la mitad de los ACV que se producen en pacientes con FA se deben a mecanismos no cardioembólicos. Estos incluyen la enfermedad carotídea extracraneal o intracraneal, de pequeños vasos o lacunar, trombosis del seno venoso, o mecanismos hemorrágicos. Para que sean útiles en orientar el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA, las herramientas clínicas deben ser capaces de discriminar entre los mecanismos de ictus cardioembólico y no cardioembólico. Para confirmar una fuente cardioembólica de ictus en la FA es imprescindible identificar trombos en el apéndice de la aurícula izquierda por ecocardiografía transesofágica y excluir otros posibles mecanismos. Recientemente, identificamos las variables clínicas y ecocardiográficas predictivas de trombosis en el apéndice auricular izquierdo en pacientes con FA.

Utilizando estas variables clínicas, desarrollamos un nuevo sistema de puntuación que podría mejorar la estratificación del riesgo para eventos cardioembólicos en la FA no valvular. El análisis multivariado indicó que la insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, antecedentes de ACV/AIT, la duración de la FA, tipo permanente de la FA, y la presencia

de ecos de contraste espontáneo es predictora independiente de la presencia de trombos en la orejuela de la aurícula izquierda. Sobre la base de este análisis se construyó un nuevo sistema de puntuación de riesgo. Este nuevo sistema tuvo un mayor poder de discriminación, medido por el índice C, en comparación con el modelo CHADS2 (0.90, IC: 0.87-0.93 contra 0.71, IC: 0.66-0.76), respectivamente, para detectar la presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo.<sup>33</sup> Este estudio también determinó que los pacientes con trombos en la orejuela de la aurícula izquierda que se presentan con manifestaciones clínicas de TE tenían aurículas izquierdas más pequeñas y mejor fracción de eyección en comparación con los casos asintomáticos. Se puede imaginar una situación en que estos pacientes tienen un espacio auricular más pequeño para el anclaje del trombo y una "función de bomba" del ventrículo izquierdo que crea condiciones más favorables para la embolización. La utilidad de este nuevo sistema de puntuación de riesgo de ACV y mediciones ecocardiográficas en la selección de los pacientes con FA

que se beneficiarían de la terapia anticoagulante de puente debe ser todavía determinada.

En resumen, la FA se asocia con un aumento del riesgo de ACV. Para muchos pacientes con FA, la anticoagulación con warfarina está indicada y reduce considerablemente el riesgo de ACV. Sin embargo, estos pacientes con FA pueden requerir la interrupción temporal de la warfarina para un procedimiento invasivo. El enfoque general de estos pacientes debe balancear el riesgo de TE contra el riesgo de hemorragia del procedimiento. El control del paciente debe ser individualizado y equilibrado tanto por el riesgo específico de trombosis específico del paciente como por el riesgo específico de hemorragia del procedimiento cuando se hacen estas recomendaciones.

#### Recomendación de los autores

Para los pacientes anticoagulados con FA no valvular, considerar la anticoagulación con HBPM como terapia puente como único tratamiento para aquellos pacientes con riesgo mayor de TE (TE previo o puntuación de CHADS2 de 4 o más).

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 24/2/2010 - Aprobación: 28/9/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

#### Bibliografía

- Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2009.
- Lavados PM, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 6(4):362-72, 2007.
- Petty GW, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31(5):1062-8, 2000.
- Chugh SS, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(2): p. 371-8.
- Benjamin EJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92(4):835-41, 1995.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154(13):1449-57, 1994.
- Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361(12):1139-51, 2009.
- Hasselblad V. Bridge trial. National Heart, Lung and Blood Institute, 2008.
- Douketis JD. Perioperative management of warfarin therapy: to bridge or not to bridge, that is the question. *Mayo Clin Proc* 83(6):628-9, 2008.
- Douketis JD, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl):2995-3395, 2008.
- Kovacs MJ, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 110(12):1658-63, 2004.
- Jaffer AK, et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis* 20(1):11-6, 2005.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 164(12):1319-26, 2004.
- Wysokinski WE, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 83(6):639-45, 2008.
- Spyropoulos AC, et al. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest* 125(5):1642-50, 2004.
- Pengo V, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 119(22):2920-7, 2009.
- Spyropoulos AC, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 4(6):1246-52, 2006.
- Vink R, et al. Risk of thromboembolism and bleeding after general surgery in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 96(6):822-4, 2005.
- Bui HT, et al. Comparison of safety of subcutaneous enoxaparin as outpatient anticoagulation bridging therapy in patients with a mechanical heart valve versus patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 104(10):1429-33, 2009.
- Baker RI, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 181(9):492-7, 2004.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3(4):692-4, 2005.
- Rivas-Gandara N, et al. Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery. *Heart* 94(2):205-10, 2008.
- Tafur A, et al. Three month cumulative incidence of thromboembolism and bleeding after periprocedural anticoagulation management of patients with active cancer. *Blood* 114(22):491, 2009.
- Gage BF, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 110(16):2287-92, 2004.
- Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 5(11):2211-8, 2007.
- O'Donnell MJ, et al. Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med* 146(3):184-7, 2007.
- Douketis JD, et al. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thromb Haemost* 94(3):528-31, 2005.
- Garcia DA, Spyropoulos AC. Update in the treatment of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 29(1):40-6, 2008.
- Cheng M, et al. Perioperative anticoagulation for patients with mechan heart valve(s) undertaking pacemaker implantation. *Europace* 11(9):1183-7, 2009.
- Kubitza D, et al. Rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct factor Xa inhibitor—has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol* 63(4):469-76, 2007.
- Kubitza D, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 46(9):981-90, 2006.
- Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 65(16):1520-9, 2008.
- Wysokinski W, et al. Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am Heart J* (in press).

# 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 - Las Miocardiopatías Asociadas con el Alcohol y la Cocaína

Awtry E, Philippides G

Boston Medical Center and Boston University School of Medicine, Boston, EE.UU.

[Alcoholic and Cocaine-Associated Cardiomyopathies]

Progress in Cardiovascular Diseases 52(4):289-299, Ene 2010

*El abuso del alcohol y de la cocaína puede producir miocardiopatía, entre otras tantas complicaciones. Por tal motivo, este trabajo realiza una revisión completa sobre esta entidad provocada por dos etiologías diferentes.*

El abuso del alcohol o de la cocaína se asocia con una variedad de complicaciones cardiovasculares, en tanto que el incremento de la prevalencia del consumo de estos tóxicos en las sociedades desarrolladas produce una carga significativa sobre la enfermedad cardiovascular. En este trabajo, los autores se limitan a revisar los efectos de dichos agentes sobre la disfunción miocárdica, la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca.

#### Miocardiopatía alcohólica

Varios estudios demostraron que las personas que consumían alcohol en cantidades moderadas fueron menos propensas a presentar enfermedad coronaria (EC) a diferencia de los abstemios. Además, el consumo moderado de alcohol, comparado con la abstinencia, se asocia con una reducción en la mortalidad en las personas sanas y en aquellas con EC, diabetes e hipertensión. Sin embargo, un consumo mayor se asocia con un incremento del riesgo de EC y mayor mortalidad.

Los autores definen el alcoholismo moderado como el consumo de una a 2 medidas (12-14 g de alcohol) por día en los hombres y una medida por día en las mujeres. Las cantidades superiores a las mencionadas son consideradas consumo excesivo, mientras que las borracheras se definen como el consumo de más de 4 medidas en hombres y de más 3 en las mujeres en un período de 2 horas.

El alcoholismo leve a moderado no se asoció con la aparición de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía. De hecho, muchos estudios, como el *Framingham*, lo consideran beneficioso. Así, los autores consideran que el consumo moderado de alcohol podría tener este efecto sobre el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca, el cual podría estar mediado por la reducción del riesgo de EC.

Es difícil establecer una relación causal absoluta entre el consumo excesivo de alcohol y la insuficiencia cardíaca, aunque la mayoría de la información apoya dicha asociación. Además, el consumo excesivo se observó en el 40% de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI) y aquellos con MCDI son significativamente más propensos a ser consumidores excesivos de alcohol que los pacientes sin miocardiopatía.

La disfunción ventricular asintomática es relativamente frecuente en los consumidores excesivos de alcohol, mientras que la prevalencia de miocardiopatía alcohólica (MCA) asintomática es del 1% al 2% en dicha población.

Se desconoce la cantidad de alcohol y la duración del consumo necesarias para presentar MCA. En general, los pacientes alcohólicos con disfunción ventricular asintomática consumieron diariamente más de 90 g de alcohol en los 5 años previos. Aquellos con insuficiencia cardíaca sintomática y MCA parecerían haber consumido durante más tiempo. Los investigadores afirman que es probable que exista un estadio preclínico de MCA prolongado antes de la aparición de la insuficiencia cardíaca. Durante ese período los pacientes permanecen asintomáticos a pesar de tener alteraciones de la función ventricular en la ecocardiografía. Ciertos estudios sugieren que las mujeres son más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol a nivel miocárdico.

#### Fisiopatología de la MCA

Los autores desconocen el mecanismo por el cual el alcohol provoca daño miocárdico, aunque creen que éste es multifactorial. El consumo agudo de cantidades moderadas de alcohol afecta la contractilidad miocárdica, por lo que consideran que el alcohol propiamente dicho, o su metabolito, es un depresor miocárdico directo. El metabolismo no oxidativo del alcohol produce ésteres etílicos de ácidos grasos, los cuales generan la disfunción mitocondrial al desacoplar la fosforilación oxidativa.

El alcohol es oxidado a nivel hepático por la enzima alcohol deshidrogenasa para producir un metabolito tóxico, el acetaldehído. Este último podría afectar el acople excitatorio-contráctil y, por lo tanto, deprimir la función ventricular.

Otros autores también propusieron que la activación del sistema renina-angiotensina sería un posible contribuyente a la aparición de MCA. Además, los polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina otorgarían cierta vulnerabilidad genética a la MCA. Otros factores que también contribuirían a la aparición de MCA son los déficits de vitaminas y oligoelementos.

#### Presentación, diagnóstico y pronóstico

Las características clínicas de los pacientes con MCA son similares a las de otros pacientes con miocardiopatía dilatada, aunque los sujetos con MCA son comúnmente varones y fumadores. Los investigadores destacan que la determinación de insuficiencia cardíaca derecha puede ser difícil en presencia de cirrosis.

Si bien ciertas alteraciones de los análisis clínicos pueden sugerir el abuso de alcohol, no existe una prueba diagnóstica que diferencie la MCA de otras formas de MCDI y los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos son similares en ambas poblaciones. Por tal motivo, el diagnóstico se presume sobre la base del antecedente de consumo de alcohol de larga data en ausencia de otra causa identificable de miocardiopatía.

A nivel ecocardiográfico la MCA se caracteriza por presentar dilatación biventricular, aumento de la masa del ventrículo izquierdo (VI), espesor parietal del VI normal o



reducido y disfunción ventricular, aunque la presencia de estas alteraciones es dependiente del estadio clínico y de la gravedad de la enfermedad. El aumento del espesor de la pared ventricular sin dilatación de la cavidad junto con alteraciones de la función diastólica en un paciente alcohólico de larga evolución podría corresponder a la etapa preclínica de la MCA.

Los resultados sobre el pronóstico más benigno de la MCA, en comparación con otras miocardiopatías dilatadas no isquémicas son controvertidos.

#### **Tratamiento**

En general, los autores consideran que el tratamiento es similar a otras formas de miocardiopatía dilatada no isquémica. Así, se utilizan betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos y digoxina. Además, estos pacientes tienen malos hábitos dietarios, por lo que se deben corregir las deficiencias nutricionales y electrolíticas.

No obstante, un aspecto esencial del tratamiento de la MCA es la disminución del consumo de alcohol. Los primeros estudios plantean que la disfunción ventricular y la mortalidad mejoran tras la suspensión del consumo del tóxico.

#### **Miocardiopatía por cocaína**

El amplio uso de esta potente droga ilícita produce una serie de complicaciones cardiovasculares como dolor precordial, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales, disección aórtica y accidente cerebrovascular. Se desconoce la incidencia exacta de miocardiopatía por cocaína y es probable que esté subnotificada.

Los autores desconocen el mecanismo exacto por el cual el abuso de cocaína causa miocardiopatía, además, tampoco se conoce la cantidad y la duración necesarias para desarrollarlo.

El consumo de cocaína estimula la hiperagregabilidad plaquetaria y aumenta la síntesis de tromboxano, frecuentemente en el contexto de vasoespasmo. Dichos efectos fisiológicos promueven la trombosis intracoronaria y los eventos isquémicos. Ciertos hallazgos prueban que la disfunción miocárdica puede suceder a lesiones isquémicas transitorias, tal vez secundarias a vasoespasmo o a trombosis coronaria espontánea.

La cocaína podría amplificar la liberación de catecolaminas tanto del sistema nervioso central como de la médula suprarrenal, lo que lo transforma en un potente agente simpaticomimético. La estimulación de los adrenorreceptores beta a nivel miocárdico es cronotrópica e inotrópica positiva, mientras que la estimulación de los adrenorreceptores alfa en las coronarias y las arterias periféricas produce aumento de la resistencia, reducción del flujo, aumento de la presión e incremento del estrés parietal miocárdico.

Los estudios anatomopatológicos revelaron necrosis en el corazón de los pacientes con miocardiopatía por cocaína y en aquellos con feocromocitoma. Por lo tanto, la estimulación crónica con catecolaminas podría participar en la miocardiopatía por cocaína.

Además, el flujo de calcio aumentado crónicamente secundario a la estimulación de los adrenorreceptores beta es capaz de alterar la respuesta de los miofilamentos y deprimir la función ventricular izquierda.

#### **Presentación diagnóstica**

Las características clínicas de los pacientes con miocardiopatía por cocaína son similares a las de aquellos con otras formas de miocardiopatía dilatada. Los autores destacan que la mayoría de los pacientes son jóvenes (38-44 años), hombres (87%) y son fumadores activos (84-91%).

La sintomatología de la insuficiencia cardíaca, por lo general, se presenta sin un pródromo prolongado. Los sujetos que consumen cocaína comúnmente refieren disnea, diaforesis, ansiedad, palpitaciones, mareos y náuseas. Los investigadores destacan que es esencial establecer el antecedente de consumo de cocaína para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento.

Los hallazgos del examen físico suelen ser similares a los de otras presentaciones de la insuficiencia cardíaca, aunque con algunas excepciones. La primera es que esta miocardiopatía se presenta de forma más aguda y los signos de insuficiencia cardíaca crónica son menos frecuentes. Luego, estos pacientes también presentan síntomas secundarios a un incremento del tono adrenérgico. La taquicardia ventricular no es infrecuente. Por último, los sujetos que abusan de la cocaína también presentan signos evidentes del abuso de drogas.

En los análisis de laboratorio, si bien estos pacientes no muestran diferencias significativas con otros casos de insuficiencia cardíaca, es necesario determinar la presencia de cocaína o sus metabolitos en la orina.

A nivel electrocardiográfico, la taquicardia sinusal es la alteración más frecuente. También es habitual hallar repolarización temprana.

A nivel ecocardiográfico, estos pacientes tienen un mayor índice de masa ventricular en comparación con los que no consumen cocaína y son más propensos a tener un mayor espesor de la pared posterior. Sin embargo, es difícil distinguir la miocardiopatía por cocaína de otras miocardiopatías.

#### **Tratamiento en la etapa aguda**

No existen estudios aleatorizados y controlados con placebo para mejorar el pronóstico de los pacientes con miocardiopatía por cocaína. Así, estos pacientes deben ser tratados de manera similar a otras formas de insuficiencia cardíaca.

Los sujetos con miocardiopatía por cocaína que presenten hipertensión deben ser tratados con benzodiazepinas, a diferencia de los que no consumieron esta droga. Esto se debe a que las manifestaciones cardiovasculares se manifiestan cuando el sistema nervioso central está activo. Este tipo de paciente debe ser tratado con benzodiazepinas intravenosas para calmar la ansiedad y, de esta forma, se controlará la hipertensión y la taquicardia.

Los betabloqueantes no deben administrarse en la etapa aguda del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria al abuso de cocaína. Al bloquear los adrenorreceptores beta, los adrenorreceptores alfa quedan expuestos, lo que provocaría vasoconstricción coronaria, aumento de la presión arterial e incremento del estrés parietal a nivel del ventrículo izquierdo. Si bien el carvedilol parecería una droga atractiva, todavía no fue evaluado en los pacientes con miocardiopatía por cocaína.

#### **Tratamiento a largo plazo**

El cese absoluto del consumo de cocaína debería ser el objetivo primario en estos pacientes. Al no utilizarla, los parámetros cardíacos mejorarían francamente. Además, deben utilizarse todas las estrategias disponibles para lograr dicha meta. No obstante, también es altamente recomendada la consulta con un cardiólogo durante la internación para guiar el tratamiento en el corto plazo, planear una estrategia diagnóstica y elaborar un tratamiento al alta.

La única excepción en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con miocardiopatía por cocaína en comparación con el tratamiento estándar son los betabloqueantes. Estos no deben ser indicados de rutina ya que estos pacientes tienen una alta tasa de reincidencia en el

consumo. Por lo tanto, los autores adhieren a lo recomendado por la *American Heart Association*, la cual considera que esta decisión debe ser individualizada de acuerdo con el riesgo-beneficio y la educación sobre los potenciales riesgos que el paciente puede presentar.

Por último, los investigadores recomiendan repetir las pruebas no invasivas varios meses después del alta para evaluar la respuesta de la función ventricular izquierda al tratamiento médico y al cese del consumo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113360](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113360)

## 2 - Revisión Sistemática de Ensayos Clínicos en los que se Utilizaron Vasodilatadores para Tratar la Hipertensión Arterial Pulmonar: Razones que Justifican un Nuevo Enfoque

Macchia A, Marchioli R, Rich S y colaboradores

Consorzio Mario Negri Sud, Chieti, Italia; University of Chicago, Chicago, EE.UU. y otros centros participantes

[*Systematic Review of Trials Using Vasodilators in Pulmonary Arterial Hypertension: Why a New Approach is Needed*]

*American Heart Journal* 159(2):245-257, Feb 2010

*Si bien la combinación de tratamientos para la hipertensión mostró disminución de la mortalidad, ésta se obtuvo con la combinación de fármacos con mecanismos distintos de acción; considerado individualmente, ninguno mostró aumento de la supervivencia.*

El tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) aún es poco eficaz, a pesar del diseño y la aprobación de numerosos fármacos en relativamente poco tiempo. Si bien se aprobaron siete terapias para el tratamiento de esta enfermedad, no existen muchos datos acerca de su eficacia a largo plazo. La mayoría de los estudios logró un resultado positivo en lo que respecta a los criterios principales de valoración, pero la eficacia clínica de estas terapias, con respecto a la reducción de la mortalidad, no está clara. Conceptualmente, la HAP se debe a una vasoconstricción excesiva, por lo que el tratamiento se basó en los fármacos vasodilatadores. En la actualidad, a partir de los datos obtenidos de 2 grandes estudios no controlados, el tratamiento de elección para los pacientes con HAP y con buena respuesta a la prueba de vasodilatación son los bloqueantes de los canales del calcio. Resulta paradójico que el tratamiento recomendado para los pacientes que no responden a la prueba de vasodilatación (un 80% del total) sea precisamente con vasodilatadores. Esta decisión se basa en la idea de que estos fármacos tienen múltiples propiedades beneficiosas además de la vasodilatación.

Es difícil evaluar el tratamiento de la HAP, en parte debido al escaso número de pacientes, la heterogeneidad de éstos y el hecho de que los efectos de los fármacos son bastante modestos. Además, los estudios clínicos aleatorizados que se realizaron para el diseño y la aprobación de estos fármacos fueron muy homogéneos y repetitivos, y los criterios elegidos de valoración no siempre

tienen correlación con la calidad de vida o con las tasas de supervivencia de los pacientes. Por otra parte, la mayoría de estos estudios están financiados por la industria farmacéutica y no toman en cuenta criterios de valoración más allá de lo estrictamente necesario para la aprobación legal del fármaco.

En un metanálisis previo, los autores señalaron que la mayoría de los estudios había mostrado una respuesta clínica basada en el aumento de la distancia caminada en la prueba de la caminata de 6 minutos (PC6M), sin cambios considerables en los parámetros hemodinámicos ni en la mortalidad. Desde la publicación de ese artículo, se agregaron 10 nuevos estudios clínicos y se incorporaron alrededor de 1 500 pacientes, lo que aumentó considerablemente el poder estadístico.

### Métodos

Para este análisis, se utilizaron bases de datos informáticas (EMBASE, Medline, CINAHL) de todos los estudios clínicos aleatorizados publicados desde enero de 1985 hasta abril de 2009, en inglés, en adultos, acerca de los efectos de epoprostenol (EPO), análogos de la prostaciclina (AP), antagonistas del receptor de endotelina (ARE) e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Se seleccionaron todos los estudios controlados y aleatorizados que hubieran incluido pacientes con HAP idiopática o secundaria. Se aceptaron tanto estudios abiertos como a doble ciego. En total, se consideraron 26 estudios clínicos para este análisis. Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad general y la capacidad de ejercicio medida por la PC6M. El análisis se realizó por intención de tratar.

### Resultados

Nueve estudios clínicos, que incluyeron 1 241 pacientes, probaron EPO u otros AP; 9 ensayos con 1 274 sujetos analizaron ARE y 8, con 1 004 participantes, probaron los efectos de los inhibidores de la PDE-5. En total, fueron estudiados 3 519 pacientes entre 1990 y 2009.

A excepción de uno de los estudios, la mayoría incluyó pacientes con enfermedad grave (por ejemplo, un 73% de los sujetos presentaban disnea de clase funcional III o IV según la *New York Heart Association* [NYHA]). La distancia promedio caminada en la PC6M al inicio de los estudios fue de 343 m en los pacientes en las ramas de placebo o de control y de 346 m en los pacientes asignados a tratamiento activo. La mayoría de los estudios fue de diseño similar y comparó la terapia en estudio contra placebo o control.

En general (19 de 26 o el 73%), los trabajos tomaron como criterio principal de valoración la capacidad de ejercicio, medida mayormente por la PC6M. Cuatro (16%) utilizaron criterios de valoración hemodinámicos y 2, otros criterios. Sólo 1 de los 26 tomó como criterio principal la tasa de supervivencia. Por otra parte, todos estos criterios fueron evaluados a corto plazo. La duración promedio del seguimiento fue de 14 meses. En los únicos estudios relativamente largos, el seguimiento se prolongó durante 6 meses y un año.

La capacidad de ejercicio fue el criterio principal de valoración utilizado en la mayoría de los estudios. Todas las estrategias de tratamiento produjeron un cambio pequeño, pero estadísticamente significativo, en la capacidad de ejercicio: el tratamiento con EPO u otros AP mostró un incremento promedio de 35.4 m (intervalo de confianza del 95% [IC]: 17.3 m a 53.5 m;  $p < 0.001$ ); el tratamiento con ARE mostró un aumento promedio de 46.1 m (IC: 38.1 m a 54.2 m,  $p < 0.001$ ) y la terapia con inhibidores de la PDE-5, un incremento promedio de 33.8 m (IC: 24.8 m a 42.7 m,

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

$p < 0.001$ ). No hubo diferencias en la magnitud de los efectos del tratamiento según la capacidad basal de ejercicio, la tasa de mortalidad en el grupo control o haber incluido pacientes con enfermedad avanzada (clase funcional IV de la NYHA).

Con respecto a los parámetros hemodinámicos, todos los tratamientos lograron una disminución modesta, pero estadísticamente significativa, en la resistencia vascular pulmonar: la caída promedio fue de  $-3.5$  U ( $p < 0.001$ ). La disminución promedio en la presión de la arteria pulmonar fue de  $-2.87$  mm Hg ( $p < 0.001$ ). Si bien el efecto fue estadísticamente significativo, representó sólo un 6% de disminución con respecto a los valores basales de los individuos tratados y la mayoría de los pacientes siguió con valores muy elevados de presión arterial pulmonar. Si se comparan los efectos hemodinámicos entre las distintas clases de fármacos, el efecto del EPO parece ser más significativo que el del resto de los tratamientos: la disminución promedio fue de  $-5.43$  mm Hg con EPO, mientras que la caída de la presión arterial pulmonar con el resto de los tratamientos fue de  $-3.37$  mm Hg ( $p = 0.039$ ).

Si se considera la mortalidad, el efecto combinado de todos los tratamientos farmacológicos fue una reducción del 39% (2% a 62%) en la mortalidad general. Sin embargo, este efecto acumulado se obtiene al combinar tres clases de fármacos con distintos mecanismos de acción. Al considerar los efectos combinados de cada clase de fármaco por separado, ninguna familia demostró una reducción significativa en la mortalidad general. El EPO junto con los AP (riesgo relativo [RR]: 0.66; IC: 0.36 a 1.21;  $p = 0.177$ ), los ARE (RR: 0.48; IC: 0.19 a 1.23;  $p = 0.127$ ) ni los inhibidores de la PDE-5 (RR: 0.65; IC: 0.16 a 2.67;  $p = 0.552$ ) pudieron demostrar de forma individual un efecto significativo en la mortalidad al compararse con placebo o un grupo control. La ausencia de beneficio se verificó tanto en los pacientes con buena capacidad de ejercicio basal (distancia caminada mayor de 340 m en la PC6M) como en aquellos cuya distancia caminada fue menor de 340 m. Sin embargo, se observó una reducción en la mortalidad en los grupos con elevada tasa de mortalidad, con mortalidad promedio mayor de 2% en el grupo control (RR: 0.51; IC: 0.30-0.88;  $p = 0.015$ ), efecto que no pudo demostrarse en los grupos cuya mortalidad en el grupo de control era menor (RR: 1.14; IC: 0.41 a 3.16;  $p = 0.808$ ). También se observó que la reducción estadísticamente significativa en la mortalidad estuvo relacionada con la inclusión de pacientes graves, como aquellos con clase funcional III/IV (RR: 0.58; IC: 0.35 a 0.96;  $p = 0.036$ ). En los estudios que no incluyeron pacientes gravemente enfermos, no se observó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad (RR: 0.58; IC: 0.23 a 3.10;  $p = 0.804$ ).

Al analizar los datos, se observó una relación entre la distancia caminada en la PC6M y la mortalidad (mayor mortalidad a menor distancia recorrida), si bien este efecto sólo se observó en pacientes que caminaron menos de 340 m. En los sujetos que caminan más de 340 m en 6 minutos, no parece haber relación entre la distancia caminada y la supervivencia a largo plazo. En conclusión, la distancia caminada en la PC6M puede ser un buen predictor de supervivencia en pacientes gravemente enfermos, pero no en aquellos cuya capacidad de ejercicio está conservada.

### Discusión

En 2007, los autores publicaron una revisión sistemática de la eficacia de los agentes farmacológicos para el tratamiento de la HAP. Los resultados no mostraron una reducción en la mortalidad y los obtenidos en los criterios de valoración considerados no parecían ser clínicamente importantes.

En este nuevo análisis, los efectos combinados de todos los tratamientos mostraron una reducción del 39% en la mortalidad. Al obtener los datos de más de 3 500 pacientes, los autores pudieron subclasificarlos según su respuesta al tratamiento y observaron que la terapia farmacológica aumenta la supervivencia sólo en los que están gravemente enfermos (definidos como clase funcional IV o una tasa de mortalidad mayor o igual al 2% en el grupo control). El resultado combinado fue una disminución significativa del 49% de la mortalidad en los pacientes gravemente enfermos y un aumento no significativo del 14% de la mortalidad en aquellos con enfermedad menos avanzada. Aún se desconoce el mecanismo de esta disminución.

Estos datos nuevos deberían sugerir una reevaluación del tratamiento de la HAP en pacientes que no responden a la prueba de vasodilatación con vasodilatadores, lo que a primera vista parece ser poco intuitivo. El aumento en la capacidad de ejercicio obtenido con el tratamiento farmacológico fue considerablemente menor al obtenido al incluir los pacientes en un programa de ejercicio físico y ninguno de los fármacos obtuvo una reducción en la presión de la arteria pulmonar clínicamente significativa.

Con respecto a la mortalidad, si bien otro metanálisis reciente también mostró una reducción de 43% en este parámetro, hay varios aspectos para considerar. En primer lugar, esta reducción se obtuvo combinando fármacos con mecanismos de acción distintos y ninguno de estos grupos logró el aumento de la supervivencia considerado individualmente. Por otra parte, la mayoría de los estudios analizados realizó el seguimiento sólo por 16 semanas, un período demasiado corto para poder extraer conclusiones acerca del pronóstico a largo plazo.

Algunos especialistas argumentan que hay un número creciente de normas de tratamiento que no están basadas en pruebas sólidas y muchos metanálisis toman en cuenta múltiples estudios clínicos pequeños con seguimiento corto. Para demostrar de manera contundente que el tratamiento farmacológico reduce la mortalidad general es necesaria la realización de un estudio clínico prospectivo.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resic.php/113355](http://www.sicsalud.com/dato/resic.php/113355)

### 3 - Ventrículo Izquierdo no Compactado

Sarma RJ, Chana A, Elkayam U

University of Southern California, Los Angeles, EE.UU.

[Left Ventricular Noncompaction]

Progress in Cardiovascular Diseases 52(4):264-273, Ene 2010

*Es una miocardiopatía congénita que se caracteriza por aspecto esponjoso del miocardio debido a la presencia de mayor número de trabéculas y de espacios entre trabéculas adyacentes que comunican con la luz ventricular.*

El primer caso de ventrículo izquierdo no compactado (VINC) se publicó hace 25 años. Desde aquel momento se han publicado nuevos informes y trabajos acerca de esta enfermedad clínica, incluidas varias series ecocardiográficas y otras que utilizaron métodos modernos de imágenes, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada cardíaca (TCC). En 2006, la *American Heart Association* la clasificó como una miocardiopatía primaria de origen genético.

## Epidemiología

Aún no está clara la prevalencia del VINC y los datos aportados varían mucho según la población estudiada, aunque se estima que se encuentra entre 0.05% y 0.24%. La edad de presentación también es muy variable, ya que se describieron casos extremos, desde al menos dos diagnósticos intrauterinos hasta un paciente en quien se detectó a los 94 años. Tomando en cuenta las series más amplias de pacientes, no se encontró edad en la que sea más frecuente. Por otra parte, está bastante claro que la enfermedad muestra una clara predilección por el sexo masculino, ya que entre un 56% y un 82% de los casos descritos fueron en hombres.

Debido a que es poco conocida entre los médicos y a ciertos aspectos técnicos relacionados con la calidad de los métodos de diagnóstico por imágenes, muchas veces no se la diagnostica o se diagnostica erróneamente como otra miocardiopatía, como la dilatada o la hipertrófica.

## Fisiopatología y anatomía patológica

Si bien hay ciertos genes que se asociaron con esta enfermedad, se describieron formas tanto familiares como esporádicas. La presentación durante la edad pediátrica puede tener un componente genético distinto del de la enfermedad del adulto. Con respecto al fenotipo, se observó una superposición considerable, ya que se detectaron VINC con patrones de miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía dilatada. Las normas de tratamiento de las sociedades norteamericanas de insuficiencia cardíaca no recomiendan la realización de pruebas genéticas, sino que se sugiere el rastreo clínico de los familiares de primer grado de los pacientes afectados.

En cuanto a su patogenia, algunos grupos sostienen que la aparición de VINC se debe a una detención del proceso normal de desarrollo del miocardio embrionario. En el desarrollo normal del corazón embrionario se observa una etapa, previa a la formación de las arterias epicárdicas, en la que el miocardio es una red de trabéculas y espacios intertrabeculares relativamente poco densos. Entre la quinta y la octava semana del desarrollo del corazón sano, el tejido miocárdico se compacta y se forman las arterias coronarias epicárdicas. Si bien la teoría más difundida considera que la aparición de VINC se debe a la ausencia de este período normal de compactación, algunos estudios en los que se realizaron ecocardiogramas intrauterinos no mostraron relación entre la presencia de tejido no compactado durante la etapa fetal y la aparición posterior de la enfermedad. De hecho, se verificó que algunos embriones, cuyo corazón se compactó normalmente, luego fueron diagnosticados con VINC. Por otra parte, muchos autores plantean la existencia de un VINC "adquirido", lo que pone en duda la teoría ampliamente aceptada de que esta enfermedad se debe a la detención de un proceso normal del desarrollo.

Con respecto a la anatomía patológica, en un estudio en 474 corazones sanos obtenidos por autopsia se observó que el 68% de estos órganos tenía al menos tres trabéculas en el ventrículo izquierdo. También se verificó que el espesor del endocardio trabeculado nunca fue mayor del espesor del miocardio compactado. En los VINC, el número de trabéculas es mayor y el espesor de la capa endocárdica trabeculada es de al menos el doble del espesor de la capa compactada. Estas trabéculas se componen de haces musculares revestidos por epitelio endocárdico. Los espacios intertrabeculares están comunicados con la luz ventricular,

pero no están en contacto con las arterias epicárdicas. Las trabéculas se observan más frecuentemente en la punta del corazón y van disminuyendo hacia la base.

## Manifestaciones clínicas

La enfermedad aparece a cualquier edad y es más frecuente en los varones. La presentación clínica es variable, ya que se observaron casos que permanecieron asintomáticos por mucho tiempo, mientras que otros mostraron síntomas desde la infancia temprana. Los síntomas se relacionan principalmente con disfunción del ventrículo izquierdo, arritmias y complicaciones tromboembólicas. Dentro del grupo de los pacientes con insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo, el síntoma de presentación más frecuente fue la disnea, seguida de dolor torácico, palpitaciones, síncope, accidente cerebrovascular y otras complicaciones trombóticas o por embolia. La aparición de arritmias ventriculares malignas puede provocar muerte súbita.

Las alteraciones electrocardiográficas son comunes en los pacientes con VINC; las más frecuentes son cambios en el segmento ST-T, hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo de rama izquierda (21% a 44%), bloqueo aurículo ventricular completo, fibrilación auricular (7% a 26%), latidos ventriculares ectópicos, taquicardia ventricular (4.2% a 30%) o fibrilación ventricular. El patrón de Wolff-Parkinson-White se observó más frecuentemente en la población pediátrica.

## Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente morfológico. El ecocardiograma se considera una prueba de rutina no invasiva y es el método de elección. Si el ecocardiograma transtorácico no es satisfactorio, es posible realizar ecocardiograma transesofágico, ecocardiograma con contraste o ecocardiograma en tiempo real en tres dimensiones. Durante la observación ecocardiográfica de un VINC se verifica (sobre todo en la punta del ventrículo) un patrón miocárdico típico con dos capas: una delgada externa de miocardio compactado y una gruesa endocárdica no compactada, que muestra múltiples trabéculas y amplios espacios intertrabeculares que se comunican con la luz. En los pacientes sintomáticos suele haber anomalías de las funciones diastólica y sistólica del ventrículo.

Los criterios diagnósticos más frecuentes son, por un lado, la relación entre el espesor del miocardio compactado y el espesor total menor de 0.5, medida al final de la diástole en la visión del eje paraesternal corto o la vista apical; por otro, la presencia de un patrón de dos capas en el ventrículo izquierdo, con una relación entre el miocardio no compactado y la capa compacta mayor de 2 en el eje paraesternal corto, medida al final de la sístole, con ausencia de otros cambios estructurales cardíacos no relacionados y asociado con la presencia de trabéculas y espacios intertrabeculares perfundidos por sangre proveniente de la luz ventricular, verificado en el Doppler color; y, por último, presencia de más de tres trabéculas que se extienden desde la pared libre del ventrículo izquierdo hasta los músculos papilares en la punta del ventrículo, que se pueden observar en cualquier plano ecocardiográfico, asociada con la presencia de espacios intertrabeculares perfundidos con sangre intraventricular, verificados en el Doppler color. La preocupación de los autores reside en que estos criterios son demasiado sensibles, lo que puede conducir a un diagnóstico excesivo de VINC.

En los estudios de RM se encontró que una relación entre las capas trabeculada y compacta mayor de 2.3, medida al

final de la diástole, sugiere fuertemente VINC. Además, esta relación mostró ser al menos 60% mayor en los pacientes con VINC que en otros grupos (voluntarios sanos, deportistas, pacientes con miocardiopatía hipertrófica o dilatada o pacientes con estenosis aórtica). No hay demasiadas pruebas de que la RM sea útil para detectar casos no diagnosticados por la ecocardiografía.

Algunos autores describieron la utilidad de la TCC para detectar el VINC. La ventaja de esta técnica reside en que permite obtener mayor información acerca de la circulación coronaria si se realiza una angiografía por tomografía computarizada.

Los otros métodos diagnósticos son invasivos, como el ventriculograma por contraste, la videoangioscopia o la endoscopia intraquirúrgica.

### Tratamiento

Los pacientes asintomáticos en los que se detecta VINC durante el tamizaje familiar o como un hallazgo ecocardiográfico no requieren tratamiento, ya que en un estudio en el que se evaluó 238 pacientes asintomáticos por 6 años, ninguno de ellos mostró síntomas durante ese período. Se recomienda el seguimiento mediante la realización de ecocardiogramas cada 3 años.

La prevalencia descrita de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de clase funcional III según la *New York Heart Association* es entre 65% y 83% y la prevalencia de clase III/IV, entre 35% y 44%. Los informes muestran mayor prevalencia de ICC en los adultos que en la población pediátrica. Se recomienda tratar a todos los pacientes con VINC e ICC de acuerdo con las normas del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*. Los pilares del tratamiento de la ICC en pacientes sintomáticos y con disfunción del ventrículo izquierdo son los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos, a los que se puede agregar digoxina, inhibidores de la aldosterona y vasodilatadores. Cuando el tratamiento farmacológico no es suficiente, está recomendada la implementación de la terapia de resincronización cardíaca con la implantación de un cardiodesfibrilador o sin ella. La terapia de resincronización cardíaca demostró ser beneficiosa en pacientes con VINC e incluso producir mejoras en las características morfológicas y en la función del ventrículo izquierdo. En casos refractarios, se puede considerar la cirugía o el trasplante cardíaco.

La arritmia supraventricular más frecuente es la fibrilación auricular y su tratamiento en pacientes con VINC no difiere del tratamiento estándar de esta enfermedad: digoxina, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y amiodarona. La incidencia de arritmias ventriculares varía entre 6% y 62%. El tratamiento de elección para pacientes con taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular es la colocación de un cardiodesfibrilador implantable. En el caso de que exista bloqueo cardíaco, el tratamiento recomendado es la colocación de un marcapasos.

Las complicaciones tromboembólicas son la tercera causa de morbilidad en los pacientes con VINC, después de la ICC y las arritmias. El riesgo de tromboembolia es alto si el paciente tiene simultáneamente fibrilación auricular y disfunción del ventrículo izquierdo. Las complicaciones más frecuentes son el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y la embolia de arterias coronarias o arterias mesentéricas superiores. Si bien algunos autores recomiendan la anticoagulación de rutina, la mayoría de los especialistas sugiere administrar warfarina sólo en los pacientes con VINC en alto riesgo de presentar eventos tromboembólicos.

Con respecto al embarazo y el parto, ambos pueden llevarse a cabo si el diagnóstico de VINC se realiza en forma temprana y se implementa el tratamiento adecuado.

### Pronóstico

El pronóstico de los pacientes asintomáticos es mejor que el de aquellos que presentan síntomas. Algunos factores asociados con pronóstico adverso, además de la presencia de síntomas, son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 31% y la dilatación de la aurícula izquierda con un diámetro mayor de 40 mm. Otros factores negativos son la edad avanzada, la presencia de enfermedad neuromuscular asociada, la ICC con dilatación del ventrículo izquierdo, la disminución de la fracción de eyección y la fibrilación auricular.

Cabe destacar que los estudios más recientes muestran mejor pronóstico de esta enfermedad, lo que puede estar relacionado con un mejor esquema terapéutico y la disponibilidad de más y mejores métodos de diagnóstico, aunque también puede expresar un sesgo, al incluirse cada vez más pacientes asintomáticos con enfermedad en estadios más tempranos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/113363](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/113363)

## 4 - Edema Pulmonar Relámpago

Rimoldi SF, Yuzefpolskaya M, Allemann Y, Messerli F

University Hospital of Bern, Bern, Suiza; St. Luke's-Roosevelt Hospital, Nueva York, EE.UU.

[Flash Pulmonary Edema]

*Progress in Cardiovascular Diseases* 52(3):249-259, Nov 2009

*El edema pulmonar relámpago es una forma grave y de muy rápida progresión de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada; se caracteriza por aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y daño capilar pulmonar.*

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) es una causa muy frecuente de dificultad respiratoria aguda. Se caracteriza por la elevación súbita de las presiones cardíacas de llenado que provocan disnea y acumulación rápida de líquido en los espacios pulmonares alveolar e intersticial (edema pulmonar cardiogénico).

Se denomina edema pulmonar relámpago (EPR) a la forma clínica más grave y urgente de ICAD. Este síndrome suele presentarse en los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renal o unilateral en los individuos con un riñón único. Por lo tanto, es posible que entre sus múltiples causas se encuentre la actividad excesiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El mecanismo fisiopatológico que subyace a cualquiera de las causas de EPR es la alteración en el balance de los líquidos pulmonares asociada con el daño del endotelio capilar pulmonar.

El objetivo de este artículo fue revisar la fisiopatología y las características del EPR e intentar diferenciarlo de la ICAD.

### Fisiopatología

El balance de líquidos del pulmón está determinado principalmente por el equilibrio entre las fuerzas que

tienden a filtrar líquido desde los capilares hacia el intersticio y las fuerzas que tienden a drenar su exceso. Básicamente, la fuerza más importante que tiende a aumentar el filtrado de líquido hacia el intersticio es la presión hidrostática de los capilares pulmonares, mientras que la presión oncótica que ejercen las proteínas plasmáticas tiende a retener al líquido dentro de los capilares. Así, cualquier aumento de la presión hidrostática o cualquier disminución de la presión oncótica puede causar la acumulación de líquido en el intersticio y en los alvéolos pulmonares. Este último cuadro se denomina edema de pulmón. La presión capilar pulmonar está regulada de forma intrínseca por los esfínteres precapilares, cuya contracción atenúa los aumentos de la presión de la arteria pulmonar. Sin embargo, en el extremo venoso del capilar no existen estos esfínteres, de manera que cualquier aumento de la presión venosa pulmonar (por ejemplo, por elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo) es transmitido directamente a los capilares y provoca edema.

En el pulmón sano existen, además de la autorregulación capilar y de las uniones estrechas del epitelio alveolar pulmonar, varios mecanismos de defensa para impedir que la acumulación excesiva de líquido provoque alteraciones en el intercambio gaseoso. En cualquier alteración que ocasione el aumento crónico de la presión venosa pulmonar surgen adaptaciones que permiten controlar mejor el exceso de líquido: se produce fibrosis y engrosamiento de la membrana basal alveolar, engrosamiento de las capas íntima y media de las arteriolas y engrosamiento de la pared venosa. Además, los vasos linfáticos aumentan su capacidad de drenaje mediante la dilatación de su luz y la aparición de capas musculares en su pared.

Está demostrado que el aumento súbito de la presión en la vena pulmonar produce una lesión en la pared capilar que provoca el aumento de su permeabilidad. Este daño puede revertirse rápidamente si se reduce la presión venosa pulmonar. Este mecanismo parece estar involucrado en la aparición del edema pulmonar causado por la altura o el buceo, en el edema asociado con estenosis mitral y en el EPR.

Si bien los mecanismos fisiopatológicos que provocan la aparición de ICAD y de EPR son similares, la evolución de este último es mucho más rápida, ya que en pocos minutos el paciente se descompensa e, incluso, puede perder la vida. Se describen tres estadios en la evolución del EPR: en el primero se producen reclutamiento y distensión de los vasos pulmonares por la elevación de la presión auricular izquierda, que se transmite de forma retrógrada a los capilares pulmonares. Esta hipertensión capilar provoca el trasudado de líquidos hacia el intersticio. El estadio 2 está caracterizado precisamente por la presencia de edema, que al principio se limita al intersticio pero, cuando la presión capilar supera los 25 o 30 mm Hg, alcanza el espacio alveolar. El estadio 3 está definido por la presencia de hipoxemia y disnea, secundarias a las alteraciones en la hematosis. Si bien estos eventos se producen de manera similar tanto en el EPR como en la ICAD, lo que distingue el EPR de otras causas de edema pulmonar cardiogénico es la presencia de una alteración en la membrana capilar que provoca el aumento en la permeabilidad de los capilares pulmonares.

La actividad excesiva del SRAA es un factor muy importante en la conversión súbita de una insuficiencia cardíaca previamente compensada en un EPR. La hiperactividad de este sistema produce retención de una

cantidad importante de sal y agua, aumento de la sed y activación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Algunos estudios experimentales demostraron que la retención excesiva de líquido y la aparición de EPR están estrechamente relacionadas con la presencia de estenosis de las arterias renales. Aparentemente, la baja perfusión renal impide la correcta eliminación del exceso de sodio y de líquido. Por otra parte, además de la activación sistémica del SRAA, el aumento de la actividad del sistema local de renina y angiotensina en el pulmón parece desempeñar un papel muy importante en la patogenia de la lesión pulmonar. Otros mecanismos involucrados en el EPR son la menor síntesis de óxido nítrico, el aumento de la síntesis de endotelina y la activación excesiva del sistema nervioso simpático, que provocan vasoconstricción y aumento de la permeabilidad de los vasos pulmonares y aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo, lo que incrementa las presiones de llenado.

### Manifestaciones clínicas

Independientemente de su etiología, el aumento súbito de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo es la causa que subyace a cualquier EPR y sus complicaciones. Este aumento en las presiones de llenado puede generar mayor activación del sistema simpático y otros sistemas neurohumorales, puede provocar o empeorar una isquemia subendocárdica y determinar una lesión en la barrera capilar.

Una de las causas más frecuentes de EPR es la alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Por ejemplo, la hipertensión crónica y el aumento de la rigidez arterial provocan, a largo plazo, hipertrofia concéntrica del ventrículo y disfunción diastólica. El corazón sano maneja la sobrecarga de presión mediante el aumento de su precarga, al aumentar el volumen de fin de diástole y mejorar la eyección de sangre. En el caso de un ventrículo rígido, este mecanismo protector se ve rápidamente sobrepasado, ya que aumentos pequeños en el volumen diastólico generan gran presión de llenado, lo que en última instancia provoca el edema de pulmón. En algunos estudios se observó que en los pacientes con EPR la función sistólica se encuentra normal, a diferencia de lo que ocurre con la función diastólica.

El aumento súbito de la presión arterial puede determinar la aparición de un EPR, lo que se considera una emergencia hipertensiva. Por otra parte, se observó mayor incidencia de EPR en los pacientes hipertensos que tienen alteración en el ritmo circadiano normal de la presión arterial y cuyos valores de presión arterial no disminuyen durante la noche (los individuos clasificados como "no reductores").

Como ya se mencionó, la presencia de estenosis de la arteria renal está muy asociada con la aparición de EPR, particularmente si es bilateral o en un riñón único. En una serie de 55 pacientes con hipertensión renovascular, el 23% tuvo EPR recurrente y la incidencia se redujo de forma significativa luego de la colocación de un *stent* en la arteria renal lesionada.

Otro factor muy asociado con el EPR es la isquemia miocárdica, que provoca no sólo alteraciones en la motilidad del segmento isquémico o infartado, lo que puede aumentar la rigidez del ventrículo, sino que también puede ser causa de insuficiencia mitral. Se observó que en la patogenia del EPR es más importante una alteración en el balance entre la oferta y la demanda miocárdicas de oxígeno que la estenosis de una de las arterias epicárdicas. La enfermedad valvular, principalmente la regurgitación mitral, también está asociada con el EPR, al igual que la miocardiopatía de Takotsubo. En varias series se observó



que hasta un 50% de los pacientes con esta miocardiopatía, cuya presentación clínica es similar a la de un síndrome coronario agudo, presenta edema agudo de pulmón.

#### Evaluación clínica

El diagnóstico de EPR es básicamente clínico y los síntomas principales abarcan tos grave, disnea y taquipnea, asociadas con dolor torácico o no. El examen físico incluye la toma de la presión arterial, la medición de la frecuencia cardíaca, la auscultación cardíaca (presencia de tercer ruido, soplo sistólico de regurgitación mitral), la inspección del patrón respiratorio y la estimación de la presión venosa central, de la gravedad de la congestión de los órganos (estertores pulmonares y hepatomegalia) y de la magnitud del edema periférico. Los exámenes complementarios a realizar son electrocardiograma, radiografía de tórax, medición de las concentraciones plasmáticas de troponina, péptido natriurético cerebral y dímero-D y ecocardiograma Doppler. Según el contexto clínico, se puede realizar angiografía renal o coronaria y cateterismo cardíaco. Una vez que el paciente se estabilizó, es conveniente indagar acerca de la posible etiología y los factores que precipitaron el EPR y estimar el grado de riesgo del paciente.

#### Tratamiento

El tratamiento del EPR es similar al de la ICAD y los objetivos principales consisten en la estabilización hemodinámica y la disminución de los síntomas. Uno de los pilares terapéuticos son los diuréticos de asa, como la furosemida. Paradójicamente, su mecanismo principal de acción en el EPR no es la inducción de la diuresis sino la vasodilatación pulmonar, mediante la inhibición de la vasoconstricción inducida por la angiotensina II. Otros vasodilatadores muy utilizados en el edema agudo de pulmón son el nitroprusiato y la nitroglicerina, que normalmente disminuyen la congestión pulmonar y reducen la precarga y la poscarga del ventrículo izquierdo. La inyección intravenosa de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de betabloqueantes no está recomendada en el caso de pacientes hipotensos y con estertores generalizados.

En el tratamiento del EPR no está establecida la eficacia de algunos fármacos que se utilizan en la hipertensión pulmonar, como el óxido nítrico por vía inhalatoria, los antagonistas de la endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o los alfabloqueantes.

La revascularización coronaria y la disminución de la presión arterial de los pacientes "no reductores" son otras medidas útiles que mejoran el pronóstico de los individuos con EPR.

#### Conclusiones

El EPR es un síndrome clínico frecuente y representa un caso extremo de ICAD. A pesar de la aparición de nuevos fármacos y de la mayor comprensión del síndrome, la mortalidad anual aún es cercana al 40%. Los autores estiman que el uso de los conceptos de EPR e ICAD como sinónimos y la confusión entre ambos síndromes, muy frecuente en la bibliografía médica, es una causa importante del lento progreso en la terapéutica de esta enfermedad clínica.

El EPR es una alteración de la función endotelial con vasoconstricción excesiva, secundaria a un exceso en la actividad del SRAA y del sistema simpático, mientras que la ICAD es consecuencia de una sobrecarga de volumen y el aumento consecuente en la presión hidrostática capilar.

## 5 - Incidencia de Eventos Cardiovasculares en Pacientes Diabéticos Sometidos a Diferentes Terapias Antihipertensivas

Weber MA, Bakris GL, Pitt B y colaboradores

SUNY Downstate College of Medicine, Brooklyn; University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago; EE.UU. y otros centros participantes

[Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients with Diabetes]

Journal of the American College of Cardiology 56(1):77-85, Jun 2010

*La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con amlodipina es superior a la combinación del mismo inhibidor con hidroclorotiazida para la reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes con hipertensión y diabetes.*

Las normas para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes mellitus (DBT) recomiendan mantener la presión arterial (PA) por debajo de los 130/80 mm Hg. Asimismo, se sugiere que el antihipertensivo principal sea un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

En muchos pacientes diabéticos no se logra controlar la PA con una sola droga. La terapia combinada de dos fármacos se recomienda de inicio para aquellos con valores basales de PA  $\geq$  150/90 mm Hg. En general, el agente que se combina con el ARA o el IECA suele ser un diurético, principalmente la hidroclorotiazida (HCTZ). Se ha demostrado que la combinación de ésta con un ARA brinda protección cardiovascular además de reducir los niveles de PA. Sin embargo, la información más reciente indica que la amlodipina (ALP), un bloqueante de los canales de calcio, es capaz de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria o alto riesgo de hipertensión y que, sumada a un IECA, ejerce efectos vasoprotectores.

Los investigadores diseñaron el presente ensayo para evaluar la hipótesis que señala que la combinación de un IECA con ALP es superior a la combinación del mismo IECA con HCTZ, a los efectos de reducir eventos cardíacos y cerebrovasculares en pacientes con hipertensión de alto riesgo.

#### Pacientes y métodos

Se seleccionaron individuos hipertensos no diabéticos, diabéticos y diabéticos con muy alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. Esta condición de alto riesgo se determinó por la presencia de DBT, antecedentes de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización, accidente cerebrovascular, trastornos de la función renal, enfermedad arterial periférica o hipertrofia ventricular izquierda.

Se organizaron dos grupos de pacientes: el primero fue asignado a la combinación del IECA benazepril (BZP) con ALP y, el segundo, a la combinación de BZP con HCTZ. La distribución de los participantes fue la siguiente: de un total de 4 559 sujetos hipertensos no diabéticos, 2 266 recibieron BZP + ALP y 2 293 fueron tratados con BZP + HCTZ; por otra parte, de 6 946 pacientes hipertensos diabéticos, 3 478 fueron asignados a BZP + ALP y 3 468 a recibir BZP + HCTZ; finalmente, del total de 2 842 pacientes hipertensos y diabéticos de muy alto riesgo, 1 432 recibieron BZP + ALP y 1 410, BZP + HCTZ.

El objetivo del tratamiento para ambos grupos fue lograr valores de PA inferiores a 140/90 mm Hg en todos los casos. Además, para los pacientes diabéticos o con insuficiencia

renal crónica, la meta recomendada, aunque no obligatoria, se estimó en  $< 130/80$  mm Hg. Las dosis iniciales fueron de 20 mg/día para el BZP, 5 mg/día para la ALP y 12.5 mg/día para la HCTZ. El protocolo consideró la necesidad de aumentar las dosis de los fármacos para alcanzar las metas de PA propuestas. Las dosis máximas permitidas consistieron en el doble de las dosis de inicio. Se permitió la utilización de otras drogas, como betabloqueantes, alfabloqueantes, clonidina, diuréticos de asa o espirolactona, si no se lograba controlar la PA con las dosis máximas. Los fármacos no permitidos fueron los ARA, otros IECA, otros bloqueantes de los canales de calcio y otros diuréticos tiazídicos.

Durante los primeros 3 meses se realizaron ajustes de las dosis para alcanzar los valores propuestos de PA. Luego, los pacientes concurren a un control a los 3 meses y, a partir de allí, cada 6 meses durante el período de estudio, que fue de 30 meses.

El criterio principal de valoración de este trabajo fue determinar el lapso transcurrido hasta la aparición del primer evento cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, internación por angina inestable, necesidad de revascularización coronaria o resucitación luego de un paro cardíaco) o muerte de causa cardiovascular.

Para determinar los criterios secundarios de valoración del estudio se evaluó la incidencia de los eventos ya mencionados y se agregaron la evolución de la enfermedad renal y la mortalidad por todas las causas, sin importar si estos episodios aparecían solos o posteriormente a otros.

Con los datos obtenidos se efectuó un análisis estadístico en el que se compararon las dos terapias evaluadas. El comité de bioética recomendó la terminación temprana de este estudio tras comprobar el cumplimiento de los criterios preestablecidos con respecto a las diferencias en la incidencia de los criterios principales de valoración entre ambos grupos.

## Resultados

La duración de ambos tratamientos fue aproximadamente la misma en los dos grupos, con un promedio de 29.7 meses para el grupo de BZP + ALP y 29.5 meses para el grupo de BZP + HCTZ. Las dosis promedio utilizadas para lograr el control de la PA fueron de 36.6 mg/día de BZP + 7.9 mg/día de ALP, por un lado, y 36.6 mg/día de BZP + 20 mg/día de HCTZ por el otro. La necesidad de otros antihipertensivos fue similar en ambos grupos. Teniendo en cuenta todos los pacientes que requirieron drogas adicionales, un 65% recibió betabloqueantes, un 42.2% diuréticos de asa, un 34.7% alfabloqueantes y un 24.7%, clonidina.

Los efectos sobre la PA tampoco difirieron significativamente entre los grupos de estudio. La PA promedio en el grupo de BZP + ALP fue de 131.5/72.6 mm Hg, mientras que en el grupo de BZP + HCTZ fue de 132.7/73.7 mm Hg. En el grupo de BZP + ALP, un 45.9% de los pacientes logró alcanzar los valores propuestos de PA, mientras que en el grupo de BZP + HCTZ, el porcentaje fue del 43.7%.

Con respecto al lapso transcurrido hasta la aparición del criterio principal de valoración, la combinación de BZP + ALP fue superior a su combinación con HCTZ en todos los casos, ya que logró retrasar la aparición de estos episodios. En los pacientes diabéticos, el criterio principal de valoración se detectó en un 8.8% del grupo de BZP + ALP, mientras que en el grupo de BZP + HCTZ se observó en un 11%. Estos valores representan una reducción del riesgo absoluto del 2.2% y un *hazard ratio* (HR) de 0.79. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante 30 meses para prevenir un evento primario fue de 46.

En cuanto a los pacientes diabéticos de alto riesgo, un 98% requirió la utilización de al menos un tercer fármaco

para controlar los valores de PA. En el grupo tratado con BZP + ALP se registraron eventos en un 13.6% de los participantes, mientras que en el grupo de BZP + HCTZ, este porcentaje ascendió a un 17.3%. En estos participantes, la reducción del riesgo absoluto fue del 3.7%, mientras que el HR fue de 0.77 y el NNT, de 28.

Los efectos adversos registrados consistieron principalmente en mayor incidencia de edema y angioedema en el grupo que recibió BZP + ALP y de mareos en el grupo tratado con BZP + HCTZ.

## Discusión

Los autores de esta investigación sostienen que la combinación de un IECA con ALP es superior a la combinación del mismo IECA con HCTZ para la reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes con hipertensión más DBT. Además, al analizar los datos de los pacientes de mayor riesgo, se observaron las mismas ventajas. De hecho, el NNT fue de 28 en este grupo, mientras que en el grupo de pacientes diabéticos fue de 46 y en los no diabéticos, de 48. Esto demuestra que esta combinación es incluso más recomendable para los pacientes más graves, ya que proporciona beneficios mayores o, al menos, de la misma magnitud.

Al haber finalizado este estudio anticipadamente, es posible que no se hayan podido diferenciar adecuadamente los efectos de las dos líneas de tratamiento propuestas, si es que existieron. Dentro de los criterios secundarios de valoración, es interesante mencionar que en el grupo que recibió BZP + ALP se registraron menos trastornos coronarios agudos (con una incidencia 27% menor) y menor necesidad de procedimientos de revascularización (20% menos) que en el grupo tratado con BZP + HCTZ. Los casos de falla de bomba fueron similares en ambos grupos.

Si bien no estaba predeterminado evaluar la incidencia y magnitud de la insuficiencia renal, se examinó el aumento de la concentración de creatinina en todos los pacientes. Los expertos arribaron a la conclusión de que la combinación de BZP + ALP se asocia con menor progresión de la enfermedad renal. Los valores fueron 47% menores en los pacientes diabéticos, 38% menores en el subgrupo de muy alto riesgo y 62% menores en los participantes no diabéticos.

Con respecto al control de la PA, ambos grupos alcanzaron los valores planteados, sin detectarse diferencias significativas. El principal efecto adverso diferencial asociado con el uso de ALP fue el edema periférico.

Los autores reconocen que han evaluado aspectos que no habían sido establecidos previamente, como el análisis de los pacientes de muy alto riesgo, la diferenciación entre los trastornos coronarios agudos y la necesidad de procedimientos de revascularización y el estudio de la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, decidieron detallar los resultados obtenidos porque los consideraron de interés clínico.

## Conclusiones

Los investigadores destacan que la combinación de un IECA con ALP es más eficaz que su combinación con HCTZ en la prevención de los eventos cardiovasculares letales y no letales en pacientes con hipertensión y DBT. Destacan que esta superioridad fue confirmada también en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

Dada la eficacia de la combinación de la ALP con los IECA para el control de la PA en los pacientes diabéticos e hipertensos, es recomendable investigar los efectos de la combinación de ALP con ARA.

## 6 - Seguridad de la Endarterectomía Carotídea durante el Tratamiento con Clopidogrel

Wait S, Abla A, Nakaji P

St Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, EE.UU.

[Safety of Carotid Endarterectomy While on Clopidogrel (Plavix)]

Journal of Neurosurgery 113(4):908-912, Oct 2010

*De acuerdo con los resultados de un análisis retrospectivo, la endarterectomía carotídea con una técnica quirúrgica meticulosa puede efectuarse en forma segura en individuos que se encuentran tratados con clopidogrel. Se propone un análisis cuidadoso de los riesgos y los beneficios de la suspensión de esta terapia en estos pacientes de alto riesgo.*

El clopidogrel se utiliza para la prevención primaria y secundaria de los eventos isquémicos en sujetos con cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, o ambas. Por otra parte, se ha definido que la endarterectomía carotídea representa el tratamiento de elección para los individuos con estenosis de esas arterias, que son candidatos a la resolución quirúrgica. Sin embargo, muchos pacientes que requieren este procedimiento quirúrgico utilizan uno o más medicamentos con efecto antiagregante plaquetario, como el clopidogrel.

La combinación de este fármaco con la aspirina se asocia con una mayor eficacia antiagregante plaquetaria, así como con un incremento del riesgo de hemorragias perioperatorias. Los autores recuerdan que la aparición de hemorragia en la región cervical durante el período posoperatorio puede desencadenar la necesidad de protección de la vía aérea y de reexploración quirúrgica.

En este contexto, se postula que el riesgo teórico de hemorragia asociado con el uso de clopidogrel debe considerarse al mismo tiempo que la posibilidad de eventos isquémicos cardíacos o cerebrales ante la interrupción del tratamiento durante la etapa preoperatoria de una endarterectomía carotídea. Los autores presentan los resultados de un estudio retrospectivo efectuado para el análisis de las complicaciones hemorrágicas o de la potencial mayor morbilidad vinculada con la exposición al clopidogrel en el período prequirúrgico.

### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo la revisión retrospectiva de 182 historias clínicas de pacientes en quienes se había efectuado una endarterectomía carotídea en el período comprendido entre julio de 2005 y agosto de 2007. Se obtuvo información relacionada con el uso de antiagregantes plaquetarios, las características de las cirugías, los parámetros bioquímicos, la duración de la internación general y en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la presencia de complicaciones intrahospitalarias, la necesidad de transfusiones y la aparición de accidentes cerebrovasculares o de hematomas vinculados con la cirugía o de otra causa. En la institución de referencia, las endarterectomías se realizaban bajo anestesia continua con barbitúricos, monitoreo electrocardiográfico continuo y observación con microscopía. El uso de heparina intraoperatoria se empleó en una única dosis que se administró de forma previa a la oclusión vascular.

Los pacientes fueron divididos en 2 cohortes, en función de la utilización de clopidogrel dentro de los 8 días previos a la realización del procedimiento quirúrgico. En un segundo análisis, se modificó este umbral para considerar el uso del medicamento dentro de los 5 días de la cirugía. La administración de aspirina o anticoagulantes no modificó

esta estratificación, aunque estas variables formaron parte de los modelos de análisis.

Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de  $p = 0.05$ .

### Resultados

Un total de 182 pacientes fueron operados en el período de estudio. Las características iniciales de los participantes resultaron similares para todos los subgrupos de análisis. Cuando se dividió a los enfermos en función del uso de clopidogrel dentro de los 8 días previos a la endarterectomía carotídea no se comprobaron diferencias de significación estadística entre quienes habían recibido la droga ( $n = 58$ ) y el subgrupo de control ( $n = 124$ ), en términos de la necesidad de una nueva exploración quirúrgica por hematoma o trombosis o de reinternación por tumefacción cervical, el volumen de la hemorragia intraoperatoria, la necesidad de transfusiones, la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular perioperatorio y la duración de la cirugía, la hospitalización o la permanencia en la UCI. Admiten que se verificó una tendencia a la aparición de mayor tumefacción cervical entre quienes había recibido clopidogrel, aunque ninguno de esos enfermos requirió una nueva internación. Asimismo, se observó una tendencia no significativa a una mayor duración de la internación ( $p = 0.1514$ ).

Cuando se dividió a los participantes en función del uso de clopidogrel dentro de los 5 días previos a la cirugía, se reconoció que la utilización de este fármaco se vinculó con una proporción significativamente mayor de tumefacción cervical no quirúrgica ( $p = 0.0303$ ), mayor volumen de sangrado intraoperatorio ( $p = 0.0138$ ) y mayor duración de la internación ( $p = 0.0165$ ). No se observaron diferencias de significación estadística en los restantes parámetros evaluados. La tasa de accidentes cerebrovasculares posoperatorios resultó similar para ambos subgrupos.

Un participante del grupo tratado con clopidogrel dentro de los 5 días de la cirugía requirió una nueva exploración quirúrgica como consecuencia de la aparición de un hematoma en la región cervical. No se identificó un vaso sangrante y la línea de sutura previa se encontraba indemne. Aunque se reconocieron coágulos por debajo del músculo cutáneo del cuello, la mayor parte de la tumefacción fue atribuida a edema muscular difuso. Por otra parte, 2 pacientes del grupo control requirieron una nueva exploración quirúrgica de la región cervical. Uno de estos enfermos presentaba trombocitopenia en el contexto del antecedente de mielodisplasia, pero la tumefacción se debía a edema muscular local. En el otro sujeto se evacuó un pequeño coágulo, si bien la mayor parte de la tumefacción también era atribuible a edema de los músculos del cuello. En ninguno de los pacientes se identificó un vaso con signos de sangrado activo.

### Discusión

En general, los antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel se utilizan para la prevención de las complicaciones isquémicas de la enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, con riesgos reconocidos ante la interrupción del tratamiento. Dado que se considera que la enfermedad vascular es un proceso sistémico, muchos sujetos que requieren una endarterectomía carotídea se encuentran recibiendo estos medicamentos. Asimismo, aquellos individuos en quienes se indica una prótesis endovascular (*stent*) coronaria o carotídea tienen indicación de utilizar aspirina en forma ininterrumpida, así como una terapia con clopidogrel durante 3 meses, la cual se extiende por al menos un año cuando se utilizan *stents* liberadores de drogas.

En un metanálisis reciente acerca del uso de aspirina en el período perioperatorio, se informó que esta terapia se asocia con un incremento de 1.5 veces en el riesgo relativo de complicaciones hemorrágicas, sin repercusiones en los índices de morbilidad permanente y de mortalidad. En consecuencia, los investigadores consideran que existe consenso para la continuidad de la terapia con aspirina, pero no se dispone de datos en relación con el uso de clopidogrel. En distintos estudios relacionados con la seguridad de las cirugías cardíacas durante el uso de este antiagregante plaquetario se ha destacado un incremento de la hemorragia intraoperatoria y de la necesidad de ventilación mecánica, colocación de tubos de drenaje torácicos y transfusiones. Como contrapartida, en al menos 2 ensayos no se demostró una mayor incidencia de estas complicaciones en los pacientes operados que continuaban la terapia con clopidogrel.

Sin embargo, la información relacionada con las endarterectomías carotídeas se considera escasa. En uno de los primeros estudios acerca del uso de clopidogrel en estos pacientes, se identificaron por medio del análisis multivariado a la hipotensión intraoperatoria y a la falta de reversión de la acción de la heparina como parámetros relacionados con una mayor tasa de formación de hematomas en la región cervical. De todos modos, en un artículo más reciente, la reversión de los efectos de la heparina no se ha vinculado de modo significativo con esta complicación, mientras que la hipertensión arterial durante el período posquirúrgico pareció asociarse con un incremento adicional del riesgo de formación de hematomas.

En ausencia de datos que ratifiquen un aumento de la morbilidad en los pacientes expuestos a la utilización de clopidogrel, con aspirina o sin ella, los expertos afirman que tanto los profesionales que derivan a estos pacientes como los cirujanos actuantes deben considerar el riesgo de interrumpir estos tratamientos antiagregantes plaquetarios. Agregan que el grupo de investigadores que realizó el presente análisis propone la continuidad de la administración de clopidogrel en los individuos de alto riesgo, con el fundamento del mayor riesgo vinculado con nuevos casos de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular perioperatorio en comparación con la necesidad potencial de una nueva cirugía cervical por un hematoma local perioperatorio. Asimismo, hacen hincapié en que el tratamiento con clopidogrel no parece aumentar el riesgo de hemorragia perquirúrgica en estos pacientes.

Si bien reconocen que estos datos deben interpretarse en el contexto apropiado de una evaluación retrospectiva de una cohorte de tamaño intermedio y requieren corroborarse en un ensayo prospectivo, los autores concluyen que la endarterectomía carotídea con una técnica quirúrgica meticulosa puede efectuarse en forma segura en individuos que se encuentran en tratamiento con clopidogrel. La morbilidad vinculada con complicaciones hemorrágicas no parece incrementarse en estos enfermos, motivo por el cual deben considerarse tanto los riesgos demostrados de la suspensión de los antiagregantes plaquetarios como los riesgos no demostrados de efectuar una cirugía de estas características en los pacientes medicados con clopidogrel.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120878](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120878)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
 autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

# AVISO

# AVISO

AVISO

AVISO

## Novedades seleccionadas

### 7 - Beneficios de los Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina en los Pacientes con Demencia

Li NC, Lee A, Wolozin B y colaboradores

BMJ 2010

La demencia afecta significativamente la salud de la población anciana y tiene un costo económico importante para la sociedad. Según lo observado en diferentes estudios, los factores de riesgo cardiovascular favorecen su aparición. Por lo tanto, los fármacos empleados para disminuirlos también reducen la incidencia de esa enfermedad. En tal sentido, los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina son eficaces para disminuir la hipertensión y, por lo tanto, la morbilidad cardiovascular. En diferentes estudios se demostró que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son fármacos de primera línea para el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial. Su administración se asocia con disminución de la frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, enfermedad renal y muerte, y del deterioro cognitivo.

Los bloqueantes selectivos de los receptores de angiotensina (BRA) AT1 son hipotensores y protectores cardiovasculares que evitan el infarto de miocardio y la fibrilación auricular. No obstante, su eficacia sería algo menor en comparación con la de los IECA. En cambio, el efecto protector de los bloqueantes AT1 ante la aparición de diabetes es superior al observado con los IECA. En el *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) se informaron beneficios asociados con la administración combinada de inhibidores de la enzima convertidora y bloqueantes AT1. Esto no se verificó en el estudio *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM). De acuerdo con lo informado en varios estudios, la administración de BRA se asocia con la preservación de las funciones cognitivas por un mecanismo de acción diferente del antihipertensivo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si la administración de BRA tiene un efecto protector ante la aparición y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Se empleó la información incluida en la base de datos del sistema de salud de veteranos desde 2002 hasta 2006. Sólo se consideró la información correspondiente a los pacientes de 65 años en adelante. La incidencia de EA se valoró en ausencia de antecedente de diagnóstico del trastorno o de demencia. La progresión de la EA se analizó entre los pacientes que reunían los criterios diagnósticos de la enfermedad o de demencia antes del inicio del estudio. Se evaluaron tres cohortes de pacientes tratados con BRA, con el IECA lisinopril o con otros fármacos con efecto cardiovascular. Este último grupo fue el de control. Los grupos estuvieron integrados por más de 11 500, 91 000 y 696 000 individuos, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al perfil de morbilidad de sus integrantes. Los autores realizaron un análisis secundario entre los pacientes que recibían IECA y que luego fueron tratados con BRA y viceversa, y evaluaron el perfil dosis-respuesta de los BRA. No se observaron diferencias entre las cohortes en cuanto a la imposibilidad de seguimiento. Dado que los BRA se emplean con frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal, los autores incluyeron la enfermedad renal como covariable. La

progresión de la enfermedad se valoró según el tiempo transcurrido hasta la institucionalización o la muerte del paciente.

La evaluación de la incidencia de EA y demencia se llevó a cabo en 819 491 y 799 069 individuos, respectivamente. La cantidad de pacientes con EA o demencia preexistente incluida en el estudio de progresión fue 12 574 y 44 601, en igual orden. El estudio de mortalidad se realizó en 12 879 pacientes con EA y 45 724 pacientes con demencia. La media de edad fue 74 años y el 98% de los pacientes eran varones. Los pacientes tratados con BRA o lisinopril presentaron una prevalencia inferior de enfermedad cardiovascular y una prevalencia superior de diabetes en comparación con el grupo restante. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la presión arterial.

La incidencia de EA o demencia disminuyó significativamente en los pacientes tratados con BRA en comparación con los tratados con lisinopril o con el grupo control. Este hallazgo se verificó aun al considerar la insuficiencia renal y la hipertensión. La frecuencia de institucionalización y muerte en los pacientes con EA o demencia tratados con BRA fue significativamente inferior al del grupo control. La cantidad de pacientes tratados con candesartán, irbesartán, losartán o valsartán fue suficiente para evaluar la relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento. Todos los fármacos mencionados presentaron una relación dosis-respuesta clara. Concretamente, ante una dosis mayor, la incidencia de demencia fue inferior.

Los pacientes tratados con BRA o que los recibieron en reemplazo de los inhibidores de la enzima convertidora presentaron un riesgo de demencia significativamente inferior en comparación con el grupo control. En cambio, los tratados inicialmente con BRA que recibieron inhibidores de la enzima convertidora con posterioridad no presentaron diferencias significativas frente al grupo de referencia en cuanto al riesgo de demencia. Tanto los BRA como los inhibidores de la enzima convertidora disminuyen la señalización del receptor AT1. Por lo tanto, su administración combinada podría aumentar la eficacia del tratamiento. De acuerdo con lo observado por los autores, el empleo combinado de ambos fármacos se acompañó de una frecuencia inferior de demencia, EA e institucionalización en comparación con la monoterapia con esos fármacos o con lisinopril.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los BRA disminuyen la incidencia y la progresión de la EA y de la demencia. Este hallazgo tuvo lugar al efectuar una comparación frente a otros fármacos utilizados para el tratamiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares o hipertensión. Los beneficios mencionados se vieron reflejados en la disminución de la incidencia de institucionalización. Otro hallazgo de interés es el perfil dosis-respuesta observado al evaluar la incidencia de demencia en los pacientes tratados con BRA, especialmente con candesartán. A diferencia de éste, el lisinopril no atraviesa la barrera hematoencefálica. No obstante, no se sabe si esta penetración aumenta en caso de demencia. También se destaca que el reemplazo de los IECA por los BRA disminuyó la incidencia de demencia. Se observó un efecto aditivo asociado con la administración simultánea de ambos tipos de fármacos, en coincidencia con lo informado en otros estudios clínicos prospectivos. Por último, los BRA presentaron un efecto superior en comparación con los IECA.

En cuanto a los mecanismos biológicos de los hallazgos obtenidos, los autores destacan la asociación significativa

entre la demencia, el accidente cerebrovascular y la institucionalización. Es posible que los factores vasculares tengan un nivel elevado de importancia respecto del deterioro cognitivo. La disminución del flujo circulatorio cerebral es un hallazgo frecuente en los pacientes con EA. Es posible que los BRA tengan beneficios adicionales en los sujetos que presentan accidente cerebrovascular en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora y otros antihipertensivos. Por ejemplo, en el *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) se evaluó el tratamiento combinado con telmisartán y ramipril. El empleo del primero se asoció con la disminución de la incidencia de accidente cerebrovascular secundario. Asimismo, en estudios efectuados en animales de experimentación se observó que los BRA tienen un efecto neuroprotector independiente de la hipotensión.

La acumulación de beta amiloide vinculada a la EA generaría una disminución del flujo circulatorio cerebral. La administración de BRA sería eficaz para evitar el daño inducido por el amiloide. Es posible que la administración combinada de BRA e inhibidores de la enzima convertidora brinde beneficios adicionales en comparación con otros tratamientos en cuanto al deterioro cognitivo al disminuir el daño provocado por el accidente cerebrovascular y la disfunción vascular. La diabetes también es un factor de riesgo de EA y los BRA tienen un efecto protector ante la diabetes y sus consecuencias en comparación con otros antihipertensivos.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la realización de diagnósticos inadecuados o la obtención de información insuficiente. Además, es posible que las cohortes hayan presentado diferentes comorbilidades, como la diabetes y el accidente cerebrovascular, que se asocian con una frecuencia elevada de EA y demencia. En tercer lugar, no se evaluó el efecto hipotensor de los fármacos administrados, aunque este efecto podría afectar el riesgo de demencia. Asimismo, la institucionalización depende de factores independientes de la demencia, como la capacidad de los cuidadores de atender a los pacientes que no fueron considerados. Por último, se mencionan variables no evaluadas, como el nivel de ingresos y la realización de actividad física.

El bloqueo selectivo de los receptores de angiotensina AT1 resulta beneficioso para los pacientes con deterioro cognitivo y su combinación con los IECA brinda beneficios aun mayores.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/resiic.php/112144](http://www.siiisalud.com/dato/resiic.php/112144)

## 8 - Efectos del Aporte Complementario de Ácido Fólico y Vitamina B<sub>12</sub> sobre la Enfermedad Cardiovascular

Armitage JM, Bowman L, Collins R y colaboradores

JAMA 303(24):2486-2494, Jun 2010

Diversos estudios de observación han señalado que los niveles elevados de homocisteína podrían aumentar los riesgos de enfermedad vascular oclusiva (EVO). La suplementación diaria con ácido fólico (AF) reduce la concentración de homocisteína un 25%, y el agregado de vitamina B<sub>12</sub> otro 7%. El bajo costo del AF ha despertado el interés por la

posibilidad de reducir los riesgos de EVO. Si bien 7 estudios aleatorizados demostraron los efectos de la reducción de los niveles de homocisteína sobre la EVO, ninguno señaló un efecto protector, tal vez por la escasa cantidad de eventos cardiovasculares detectados, los períodos de seguimiento demasiado cortos, la atenuación de los efectos por una amplia fortificación con AF o la falta de un beneficio real. El análisis de un subgrupo de participantes del estudio HOPE-2 y un metanálisis con los estudios mencionados sugirieron un efecto protector en el caso del accidente cerebrovascular (ACV). El estudio SEARCH evaluó los efectos de la reducción de los niveles de homocisteína con AF y vitamina B<sub>12</sub> durante casi 7 años en 12 064 sujetos que sobrevivieron a un infarto de miocardio (IM).

Se seleccionaron personas de 18 a 80 años con antecedentes de IM sin indicaciones de suplementación con AF y con niveles de colesterol  $\geq$  135 mg/dl en tratamiento con estatinas, o niveles  $\geq$  174 mg/dl sin tratamiento. Se excluyeron aquellos con nefropatía, hepatopatía o miopatía, antecedentes de cáncer (excepto cáncer de piel no melanocítico) y en tratamiento con drogas con potenciales interacciones farmacológicas.

En la visita de selección se tomaron muestras de sangre (sin ayuno) y se indicaron modificaciones dietéticas y relacionadas con otros factores de riesgo vascular. Los sujetos seleccionados pasaron por un período de preinclusión para limitar la aleatorización a aquellos con más posibilidades de adherir al tratamiento durante varios años. Durante este período se les indicó placebo (junto con 20 mg/día de simvastatina para homogeneizar los niveles lipídicos). Los sujetos que cumplieron con la indicación y no tuvieron evento vascular grave alguno pasaron a la fase de aleatorización, en la que se les indicó un comprimido diario de 2 mg de AF con 1 mg de vitamina B<sub>12</sub> (AF/vitamina B<sub>12</sub>) o placebo, además de simvastatina en dosis de 20 mg u 80 mg diarios. La aleatorización se realizó entre septiembre de 1998 y octubre de 2001; las visitas de control se efectuaron a los 2, 4, 8 y 12 meses y luego semestralmente, hasta los últimos controles, entre octubre de 2007 y junio de 2008. La adhesión al tratamiento se evaluó por el recuento de comprimidos y se registraron los motivos de abandono del estudio. Se obtuvieron muestras de sangre en cada control para determinar los niveles de alanino aminotransferasa y creatinquinasa, para identificar los eventos adversos relacionados con la simvastatina. Para analizar los efectos de la suplementación sobre los niveles de la vitamina y la homocisteína se tomaron muestras de sangre a un grupo aproximado de 1 000 participantes por año, a todos los participantes con controles programados entre febrero y noviembre de 2003 (mediana de seguimiento de 2.5 años) y en las visitas finales entre octubre de 2007 y junio de 2008. En cada visita se registraron datos acerca de cualquier evento que sugiriera IM, ACV, procedimiento vascular, embolia pulmonar, cáncer u otras circunstancias adversas, los motivos de eventuales internaciones y la presencia de mialgias, debilidad muscular o cualquier otro evento posiblemente relacionado con el tratamiento. Los análisis se basaron en informes confirmados o no refutados de los eventos; se obtuvo confirmación en el 93% de los casos incluidos de IM no mortal, en el 92% de los de ACV y en el 96% de los de revascularizaciones.

En el último control se llevó a cabo una evaluación neurocognitiva, mediante el *Telephone Interview for Cognitive Status* modificado (TICS<sub>m</sub>), una prueba de fluencia verbal y una audiometría. Se compararon los efectos del tratamiento activo y del placebo sobre la aparición del primer evento vascular grave, definido como IM no mortal o muerte de causa coronaria, ACV mortal o no mortal o cualquier procedimiento de revascularización. Secundariamente se compararon los

efectos sobre eventos vasculares graves en el primer año luego de la aleatorización y por separado en los últimos años; los eventos graves en tres subgrupos de participantes divididos según sus niveles iniciales de homocisteína y según la dosis de simvastatina; los eventos coronarios graves, definidos como IM no mortal, muerte de causa coronaria o revascularización coronaria, y cualquier tipo de ACV. Las comparaciones terciarias incluyeron los efectos sobre la mortalidad total y por causa específica (vascular o no vascular), mortalidad vascular luego del primer año de seguimiento, revascularización coronaria y no coronaria, ACV hemorrágico o isquémico, embolia pulmonar, cánceres totales y específicos, internaciones y posibles efectos adversos del tratamiento.

Se incluyeron 12 064 personas (10 012 hombres y 2 954 mujeres) con antecedentes de IM y una media (desviación estándar [DE]) de edad de 64.2 años (8.9). El 33% había tenido revascularizaciones coronarias previas; 2%, revascularizaciones no coronarias; 7%, enfermedad cerebrovascular (ACV o accidente isquémico transitorio); 11%, diabetes; y 42%, hipertensión no tratada. Los niveles iniciales de homocisteína, AF y vitamina B<sub>12</sub> fueron de 13.5 (4.8) µmol/l, 7.4 (4.6) ng/ml y 388 (240) pg/ml, respectivamente.

El promedio (DE) de seguimiento fue de 6.7 (1.5) personas-años, lo que refleja un total de 40 083 personas-años entre los sujetos asignados a recibir AF/vitamina B<sub>12</sub> y 40 204 entre los asignados a recibir placebo. La adhesión a la indicación se definió como la toma de al menos el 80% de los comprimidos en cada visita de control; la adhesión fue similar en ambos grupos, con 94% luego de 12 meses de seguimiento; 89% con AF/vitamina B<sub>12</sub> y 90% con placebo a los 48 meses; y 84% y 85%, respectivamente, a los 84 meses.

No hubo diferencias destacables en la proporción de abandono del tratamiento entre ambos grupos, aunque no se pudo distinguir si los motivos se relacionaban con la simvastatina, las vitaminas o ambos (aunque pocos participantes interrumpieron sólo las vitaminas). Las razones principales de abandono fueron por necesidad de una terapia hipolipemiente más intensiva.

En comparación con el placebo, la indicación de 2 mg/día de AF y 1 mg/día de vitamina B<sub>12</sub> redujo los niveles de homocisteína en un promedio (DE) de 4 (0.3) µmol/l a los 12 meses y de 3.3 (0.2) µmol/l a los 84 meses, es decir, una diferencia promedio de 3.8 (0.1) µmol/l a lo largo del estudio. Los niveles de AF aumentaron 16.5 (0.5) ng/ml y los de vitamina B<sub>12</sub>, 625 (19) pg/ml. No hubo diferencias en los niveles lipídicos en ambos grupos.

Se registraron eventos vasculares graves en 1 573 de los 6 033 participantes (25.5%) que recibieron AF/vitamina B<sub>12</sub>, frente a 1 493 de los 6 031 (24.8%) de los tratados con placebo (*risk ratio*: 1.04; intervalo de confianza del 95%: 0.97-1.12; *p* = 0.28). No se detectaron beneficios adicionales con la prolongación del tratamiento o el seguimiento (*p* para la tendencia = 0.48). Entre los participantes en los terciles bajos, medios y altos de homocistinemia, la administración de vitaminas produjo una reducción promedio (DE) de los niveles de homocisteína de 2.54 (0.07), 3.34 (0.07) y 5.58 (0.18) µmol/l, respectivamente, pero no se observó una disminución paralela en la aparición de eventos vasculares graves. Tampoco se verificaron diferencias en relación con la dosis asignada de simvastatina.

La asignación a AF/vitamina B<sub>12</sub> se asoció con tendencias adversas no significativas para muerte por enfermedad coronaria (EC) y para revascularización no coronaria, pero no hubo diferencias en relación con el IM no mortal ni la revascularización coronaria, como tampoco con el ACV (269 [4.5%] con AF/vitamina B<sub>12</sub> y 265 [4.4%] con placebo). No se

observaron diferencias al analizar por separado los casos de ACV mortal y no mortal, o en el número de los presuntos ACV isquémicos (243 [4%] con AF/vitamina B<sub>12</sub> y 245 [4.1%] con placebo).

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la cantidad de internaciones por angina estable o inestable, internaciones o muertes por insuficiencia cardíaca, cantidad de accidentes isquémicos transitorios o embolia pulmonar mortal o no mortal.

No se registraron diferencias en la cantidad de muertes atribuidas a causas vasculares (578 [9.6%] con AF/vitamina B<sub>12</sub> y 559 [9.3%] con placebo) o no vasculares (405 [6.7%] y 392 [6.5%], en igual orden). El tratamiento con AF/vitamina B<sub>12</sub> se asoció con un aumento leve, no significativo, en las muertes por IM y EC, que se compensó en parte por una menor cantidad de muertes (aunque no significativa) por causas no vasculares. No hubo un beneficio sustancial luego de excluir las muertes de causa vascular producidas en el primer año del estudio. Entre las muertes de causa no vascular no hubo diferencias significativas en la cantidad de decesos atribuidos a causas neoplásicas, respiratorias u otras.

Se diagnosticaron nuevos cánceres (excluido el cáncer de piel no melanocítico) en 678 participantes (11.2%) asignados a AF/vitamina B<sub>12</sub> y 639 (10.6%) en los asignados a placebo; fueron causa de muerte en 260 (4.3%) y 252 (4.2%), respectivamente. Las diferencias no resultaron significativas.

Tampoco hubo diferencias en relación con la presión arterial o los recuentos de sangre. Sin embargo, hubo menos frecuencia de trastornos asociados con la deficiencia vitamínica en los sujetos asignados a AF/vitamina B<sub>12</sub>, como neuropatías periféricas y anemia.

Los niveles bajos de folatos y altos de homocisteína se asociaron con osteoporosis y riesgo de fracturas, pero la incidencia de fracturas fue similar en ambos grupos (4.2% con vitaminas y 4% con placebo, al considerar sólo las de cadera, muñeca o columna, 1.4% y 1.1%). No hubo diferencias en las tasas de internación por otros eventos y no se detectaron reacciones adversas graves a las vitaminas.

Si bien un estudio aleatorizado pequeño señaló que la suplementación con AF mejoraría la audición de personas con edad avanzada, esto no se constató en este trabajo.

Algunos trabajos asociaron los niveles elevados de homocisteína con demencia y deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo se definió a partir de un puntaje de TICSm menor de 22/39, más habitual entre los pacientes mayores y los que habían tenido un ACV. No se detectaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a los porcentajes de pacientes con deterioro (22% en ambos), en el puntaje promedio de TICSm (24.3 en ambos) o en la fluencia verbal. La cantidad de personas que presentaron demencia durante el estudio tampoco difirió (43 [0.7%] con AF/vitamina B<sub>12</sub> y 38 [0.6%] con placebo).

El estudio SEARCH demostró que la suplementación con AF/vitamina B<sub>12</sub> reduce los niveles de homocisteína, pero no produce beneficios en cuanto a la aparición de eventos vasculares graves. Esto coincide con los resultados del metanálisis reciente de 8 estudios (entre ellos, el SEARCH).

Se ha postulado que la administración de AF en personas sanas podría evitar la aparición de cáncer, pero en pacientes con cáncer ya establecido favorecería su crecimiento. En los EE.UU., los resultados referidos a una relación entre la fortificación con AF y el aumento en la incidencia de cáncer colorrectal son contradictorios. Por otro lado, los trabajos sobre la suplementación con AF informaron mayores riesgos de cáncer de próstata y de pulmón.

En el estudio SEARCH no se detectó aumento en la frecuencia de cáncer durante los 7 años de seguimiento. Se diagnosticó cáncer colorrectal en 89 pacientes (1.4%)

tratados con vitaminas y en 91 (1.5%) que recibieron placebo; cáncer de próstata en 159 (2.6%) y 135 (2.2%), respectivamente; y cáncer de pulmón en 116 (1.9%) y 122 (2%). Un metanálisis colaborativo de todos los estudios de suplementación con AF debería aportar información más sólida sobre esta relación. El estudio SEARCH se llevó a cabo en el Reino Unido durante un período en el cual la fortificación de la harina con AF no era obligatoria; la dosis diaria administrada en el estudio fue de alrededor de 20 veces más de la típicamente recibida con la fortificación obligatoria (aproximadamente 100 µg/día). Por eso, sus resultados son relevantes para la salud pública y en el debate sobre la seguridad de la fortificación, cuyo objetivo es la prevención de defectos del tubo neural.

Junto con los resultados de otros trabajos acerca de la reducción de los niveles de homocisteína con AF/vitamina B<sub>12</sub>, se observa que esta conducta no provocó efectos significativos sobre el cáncer u otros resultados relacionados con la salud, y para evitar la enfermedad cardiovascular, respaldan el uso de terapias farmacológicas (aspirina, estatinas y antihipertensivos) y los cambios en los hábitos (abandono del tabaquismo y evitar el aumento de peso), de eficacia demostrada, antes de la reducción de la homocistinemia con los suplementos de AF/vitamina B<sub>12</sub>.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115851](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115851)

## 9 - La Cirugía Temprana de la Endocarditis Infecciosa Reduce la Mortalidad Intrahospitalaria

Lalani T, Cabell CH, Wang A y colaboradores

*Circulation* 121(8):1005-1013, Mar 2010

La endocarditis de la válvula nativa (EVN) ocasiona una mortalidad de 15% a 30% a pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento. Las guías de consenso para el tratamiento de la EVN apoyan el uso de la cirugía valvular temprana para complicaciones como insuficiencia cardíaca, embolización sistémica o compromiso intracardíaco, aunque existen datos insuficientes para tales recomendaciones. Los temas financieros, logísticos y éticos son desafíos mayores para realizar estudios de tratamiento controlados y aleatorizados para esta enfermedad relativamente infrecuente. Los investigadores utilizaron estudios de observación para comparar la evolución de los pacientes sometidos a cirugía o tratamiento médico para EVN, con técnicas como el análisis de propensión para controlar el sesgo relacionado con las mediciones de las características de los pacientes. Sin embargo, estas técnicas no ajustan para el sesgo de supervivencia (los pacientes que viven más son sometidos a más intervenciones quirúrgicas que aquellos que mueren tempranamente) o el sesgo de preferencia (características no medidas del paciente que afectan tanto la decisión de tratar como la evolución). Hasta la actualidad se realizaron 6 análisis de propensión para evaluar las estrategias de tratamiento de la EVN. Dos estudios mostraron una reducción significativa de la mortalidad a los 6 meses y los 5 años con cirugía. En un tercer estudio, el beneficio

sobre la mortalidad intrahospitalaria se limitó a pacientes con puntaje de propensión más alto para cirugía. En cambio, otros estudios no mostraron beneficio o informaron un aumento de la mortalidad con la cirugía.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar si la cirugía temprana se asoció con una mortalidad intrahospitalaria más baja en comparación con el tratamiento médico y determinar cuándo esta asociación varía según la propensión o las indicaciones específicas de cirugía precoz. Para este fin se utilizó una cohorte de pacientes con EVN, multinacional, prospectiva, mediante métodos estadísticos, para controlar los sesgos de selección para tratamiento, sesgo de supervivencia y sesgo de preferencia.

La cohorte para el presente estudio se obtuvo de la base de datos del *International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study* (ICE-PCS), que incluyó 2 760 pacientes con endocarditis infecciosa definida por los criterios de Duke modificados. Los datos fueron registrados prospectivamente en 61 centros de 28 países, entre junio de 2000 y agosto de 2005. Sólo se incluyeron los pacientes con EVN, basados en los criterios de Duke modificados. Se excluyeron los pacientes con las siguientes características: adicción a drogas, válvulas protésicas, otras endocarditis infecciosas diferentes de EVN (por ejemplo, de marcapasos cardíaco), cirugía previa a la internación, datos perdidos sobre sexo, receptores de cirugía o mortalidad intrahospitalaria. Las variables relacionadas con complicaciones o evolución de EVN se completaron en el 97% de los pacientes.

Para el sesgo de tratamiento se realizó un puntaje de propensión y un análisis de regresión multivariado. Para eliminar el sesgo de supervivencia, cada paciente del grupo de tratamiento médico tuvo una supervivencia al menos tan larga como el tiempo hasta la cirugía en pacientes pareados para el tratamiento quirúrgico. El análisis de variables instrumental se utilizó para controlar todo tipo de sesgo potencial, incluido el de preferencia.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad general intrahospitalaria. Las diferencias en la mortalidad entre los distintos tratamientos se expresan como reducción del riesgo absoluto (RRA).

El puntaje de propensión, que estimó la probabilidad de un paciente de ser sometido a cirugía temprana, se calculó para cada caso y se computó con una regresión logística multivariable no parsimoniosa, con la cirugía temprana como la variable dependiente y 25 variables clínicamente relevantes como variables independientes.

Dadas las limitaciones de un estudio de observación, existen características no medidas que pueden influir tanto en la decisión de tratamiento como en la evolución de los pacientes. El análisis de variables instrumentales es un método econométrico utilizado para controlar la posible existencia del sesgo de preferencia (causado por la omisión de covariables relevantes). Se evaluaron varios candidatos de variables instrumentales (en forma separada o combinada) con las siguientes características: alta correlación con la cirugía temprana; sin efectos sobre la mortalidad, independientemente de los efectos durante la cirugía temprana.

Las variables que se conoce que afectan la decisión de realizar la cirugía valvular se utilizaron para el análisis de subgrupos y para determinar las características asociadas con el máximo beneficio sobre la mortalidad. Los pacientes fueron estratificados por quintiles de propensión y por la ausencia o la presencia de complicaciones paravalvulares, perforación valvular, embolia sistémica, accidente cerebrovascular, infección por *Staphylococcus aureus* o insuficiencia cardíaca.

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

De los 1 552 pacientes con EVN, 720 (46%) recibieron tratamiento quirúrgico temprano y 832 (54%), tratamiento médico. Los pacientes con cirugía temprana fueron más jóvenes, mayoritariamente hombres, con más traslados desde otras instituciones médicas y con más probabilidades de tener complicaciones como insuficiencia cardíaca, absceso intracardiaco y complicaciones paravalvulares. La mediana de tiempo desde el ingreso hasta la cirugía fue de 7 días. El patógeno más común fue *S. aureus*.

En comparación con el tratamiento clínico, el tratamiento quirúrgico temprano se asoció con la reducción significativa de la mortalidad en toda la cohorte (87/720, 12.1% contra 172/832, 20.7%; AAR: 8.6%,  $p < 0.001$ ) y luego de emparejados por la propensión y ajustados para el sesgo de supervivencia (RRA: 5.9%;  $p < 0.001$ ). En la estimación de la propensión a cirugía temprana, 619 pacientes fueron pareados con sujetos en tratamiento médico, lo que constituyó una muestra casi aleatorizada. El beneficio sobre la mortalidad de la cirugía temprana persistió luego del emparejamiento por propensión, ajustado por el sesgo de supervivencia y controlado para confundidores (RRA: 5.9%;  $p < 0.001$ ). La RRA de la mortalidad ajustada por variables instrumentales fue del 11.2% ( $p < 0.001$ ).

Para determinar el impacto de la cirugía temprana sobre la mortalidad en diferentes estratos se realizaron los análisis de subgrupos. Un beneficio diferencial de la cirugía sobre la mortalidad se observó en pacientes con mayor propensión para cirugía en comparación con aquellos con menor propensión (RRA: 10.9%;  $p = 0.002$  para pacientes de los quintiles 4 y 5 contra 2.4% en los pacientes de los quintiles 1 a 3,  $p = 0.20$ ). Un beneficio de la mortalidad con cirugía temprana también se encontró en los pacientes con complicaciones paravalvulares (RRA: 17.3%;  $p > 0.001$ ), embolia sistémica (RRA: 12.9%;  $p = 0.002$ ), EVN por *S. aureus* (RRA: 20.1%;  $p < 0.001$ ) y ACV (RRA: 13%;  $p = 0.02$ ), pero no en aquellos con perforación de válvulas o insuficiencia cardíaca.

La cirugía temprana se realiza en un alto porcentaje de pacientes con EVN, casi siempre con complicaciones clínicas por las cuales el tratamiento médico se considera inadecuado. Durante las últimas tres décadas, los estudios de observación mostraron conclusiones conflictivas en relación con la cirugía temprana para la EVN complicada, y la selección del paciente óptimo no se determinó. El presente estudio demostró, según los autores, que la cirugía temprana se asocia con un beneficio de la mortalidad intrahospitalaria en comparación con el tratamiento médico, aun luego de ajustar los resultados para importantes sesgos. Las investigaciones previas sobre el tema fueron retrospectivas, de un único centro, con endocarditis de válvula protésica incluida y diferentes criterios principales de valoración. Los resultados indicaron que la cirugía temprana se asoció con la reducción absoluta de la mortalidad en toda la cohorte, de 5.9% a 11.2%, en comparación con el tratamiento médico (número necesario de pacientes a tratar a fin de evitar una muerte intrahospitalaria: entre 9 y 17). Este efecto beneficioso discrepa con los resultados de un estudio reciente, en el cual la cirugía temprana se asoció con el incremento de la mortalidad si la intervención se realizaba dentro de los 14 días y con beneficio evidente recién a los 6 meses de la intervención.

Dos estudios aleatorizados se encuentran en marcha y pueden reducir las diferencias en las características de los pacientes y los sesgos entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, los resultados de estudios de observación son importantes para evaluar la eficacia de la cirugía temprana para la EVN en la práctica clínica.

En conclusión, según los autores, la cirugía temprana de la EVN se asocia con mortalidad intrahospitalaria significativamente más baja que el tratamiento médico. Ese beneficio se observó en los pacientes con propensión más alta a la cirugía y en aquellos con complicaciones paravalvulares, embolia sistémica, ACV e infección por *S. aureus*.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/113367](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/113367)

## 10 - Relación entre la Adiposidad y el Riesgo de Diabetes en Distintas Edades

Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS y colaboradores

JAMA 303(24):2504-2512, Jun 2010

La diabetes (DBT) tiene incidencia creciente y alcanza sus valores máximos entre los 65 y los 79 años. Por otro lado, aproximadamente el 70% de las personas  $\geq 60$  años tienen sobrepeso u obesidad (Índice de masa corporal [IMC]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Si bien la adiposidad es un factor de riesgo reconocido de DBT tipo 2, en los adultos jóvenes y de mediana edad no se describió adecuadamente su relación con la DBT en los adultos mayores ( $\geq 65$  años). Los cambios característicos de la composición corporal que aparecen con la edad comprenden aumento de la grasa corporal, disminución de la masa muscular, redistribución del tejido adiposo y reducción de la altura.

Los autores del presente artículo analizaron la relación entre las medidas de la grasa corporal total, su distribución, los cambios en estos parámetros y el riesgo de DBT en un extenso grupo de participantes del *Cardiovascular Health Study*, conformado por adultos de 65 años o más.

El *Cardiovascular Health Study* fue un ensayo prospectivo sobre enfermedad cardiovascular en adultos mayores. Entre 1989 y 1990 se seleccionaron 5 201 personas  $\geq 65$  años; para aumentar la proporción de afroamericanos, entre 1992 y 1993 se incorporó un grupo adicional de 687 personas con predominio de esta etnia. Se excluyeron los que tenían diagnóstico de DBT y aquellos en los que no se pudo determinar o recibían tratamiento contra esta enfermedad o se habían hecho las pruebas de laboratorio con menos de 8 horas de ayuno; los que no tuvieran un control posterior a la evaluación inicial o carecieran del resultado de alguna de las mediciones requeridas (peso, altura, circunferencia de la cintura [CC], circunferencia de la cadera, impedancia bioeléctrica, o peso a los 50 años) o datos de covariables, y quienes presentaban valores de masa grasa fuera del intervalo válido de referencia.

Se recolectaron datos referidos a las variables de la salud al inicio del estudio y anualmente. Se realizaron exámenes clínicos y contactos telefónicos anuales; en cada oportunidad, los participantes completaron formularios estandarizados.

Se determinaron el peso, la altura, la CC y la circunferencia de la cadera; el peso correspondiente a los 50 años fue referido por los pacientes. El IMC se calculó dividiendo el peso por la altura al cuadrado y, el correspondiente a los 50 años, dividiendo el peso referido de esa edad por la altura del control inicial. Se calcularon el índice cintura-cadera (ICC), el índice cintura-altura (ICA) y la masa grasa y la libre de grasa mediante bioimpedancia eléctrica. También se analizaron anualmente los valores de glucemia en ayunas y se definió el diagnóstico de DBT por el uso de medicación *ad hoc* o niveles

$\geq 126$  mg/dl. Se interrogó sobre edad, sexo, años de educación, hábito de fumar, actividad física y hábitos alimenticios. Se confeccionó una escala dietética, para lo que se seleccionaron 4 factores dietéticos según su asociación con mayor o menor riesgo de DBT (mayor ingesta de grasas trans y mayor carga glucémica, o mayor ingesta de fibra y grasas poliinsaturadas, respectivamente). Se adjudicó un puntaje de 1 a 5 según el quintil correspondiente a la ingesta de mayor cantidad de fibras en la dieta, menor índice glucémico, menos grasas trans y mayor relación grasas poliinsaturadas/saturadas (puntaje total entre 5 y 20). Un mayor puntaje se asoció con menor riesgo de DBT.

Se calcularon los coeficientes de Spearman para cada par de parámetros de composición corporal a fin de analizar la relación entre ellos. Los participantes se clasificaron por quintiles según IMC, IMC a los 50 años, peso, masa grasa, CC, ICC e ICA; y por terciles según cada parámetro de composición corporal y según la edad  $< 75$  años o  $\geq 75$  años. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

La media (desviación estándar [DE]) de edad de los participantes fue de 72.6 años (5.4); 58.6% eran mujeres y 10.2%, afroamericanos. Los valores promedio de IMC fueron 26.2 en los hombres y 26.1 en las mujeres; de IMC de los 50 años, 24.7 y 25.7, respectivamente; de peso, 66.4 kg y 78.3 kg; de masa grasa, 33.7 kg y 30 kg; de masa libre de grasa, 32.7 kg y 48.2 kg; de ICC, 0.89 y 0.96; de ICA, 0.57 y 0.56, en igual orden. Los valores de IMC, CC y masa grasa se relacionaron significativamente con los coeficientes de correlación entre 0.75 y 0.90, tanto en hombres como en mujeres.

El ICA se correlacionó con el IMC ( $r = 0.79$ ) y el ICC sólo en forma débil ( $r = 0.33$ ). El IMC de los 50 años se correlacionó en forma moderada con el IMC ( $r = 0.70$ ), la CC ( $r = 0.58$ ) y la masa grasa ( $r = 0.50$ ) del comienzo del estudio. El IMC medido se asoció de manera positiva con la raza afroamericana y negativamente con la edad, el nivel educativo, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la actividad física. Las mujeres con puntajes dietéticos mayores tenían IMC menores. Se constató prediabetes inicial en el 45% de los participantes (glucemia en ayunas entre 100 y 126 mg/dl).

Luego de una mediana de seguimiento de 12.4 años (0.9 a 17.8) hubo 339 casos nuevos de DBT entre los 4 193 participantes. El IMC inicial, el de los 50 años, el peso, la CC, el ICC y el ICA se asociaron significativamente con el riesgo de DBT. Con cada parámetro, se observó un aumento del riesgo de DBT a medida que progresaba el quintil de adiposidad; el riesgo de los que estaban en la categoría más alta fue 2 a 6 veces mayor que los de la más baja, sin diferencias sustanciales por sexo o raza, pero sí por edad. El riesgo relativo (RR) de DBT asociado con el hecho de encontrarse en el tercil superior de adiposidad en los sujetos mayores de 75 años fue cerca de la mitad del correspondiente a los menores de 75 años.

El promedio (DE) de variación de peso entre la edad de 50 años y el ingreso en el estudio fue de 4.3 (8.8) kg en las mujeres y de 1.3 (8.1) kg en los hombres. El riesgo de DBT aumentó en forma monotónica con el aumento ponderal. Los sujetos que aumentaron  $\geq 9$  kg durante ese período triplicaron su riesgo respecto de los que mantuvieron un peso estable ( $\pm 2$  kg). Los pacientes que eran obesos (IMC  $\geq 30$ ) a los 50 años y tuvieron el mayor incremento de peso ( $> 9$  kg) quintuplicaron su riesgo frente a quienes tenían un IMC normal ( $< 25$ ) y lo mantuvieron. No se observó una disminución del riesgo de DBT con el descenso ponderal entre los 50 años y el ingreso en el estudio, salvo en quienes se ubicaban en el tercil inferior de IMC a los 50 años, los que redujeron su riesgo 40%, aunque la diferencia no fue

significativa (RR: 0.6; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.3-1.3).

En un modelo conjunto de IMC ( $< 25$ , 25-29 y  $\geq 30$ ) y CC ( $< 102$  y  $\geq 102$  cm en hombres y  $< 88$  y  $\geq 88$  cm en mujeres), el riesgo de DBT se asoció independientemente con ambos parámetros. Sin embargo, los análisis de la CC estratificados por IMC indicaron que la asociación entre aquellos con IMC  $< 25$  se debía principalmente a la fuerte relación entre la CC y la DBT. Los *hazard ratios* para DBT en los participantes con CC altas fueron de 1.8 (IC: 1.1-3) para un IMC  $< 25$ , de 1.2 (IC: 0.9-1.6) para un IMC de 25 a 29 y de 1.4 (IC: 0.5-3.9) para un IMC  $\geq 30$ . El riesgo de DBT de los pacientes con los valores más altos de IMC y CC cuadruplicó el de los participantes con los valores menores (*hazard ratio*: 4.5; IC: 3.3-6.1).

En relación con el riesgo de DBT asociado con el aumento del peso y de la CC, los que habían aumentado 6 kg y cuya CC se había incrementado 10 cm tuvieron el doble de riesgo que los que mantuvieron medidas estables.

Este estudio indicó que las mediciones de adiposidad general y adiposidad central se asocian significativamente con el riesgo de DBT, tanto en hombres como en mujeres. Los autores también destacan que el aumento de peso durante la mediana edad (a partir de los 50 años) y en edades más avanzadas (luego de los 65 años) es un factor importante de riesgo de DBT en los adultos mayores. Si bien el riesgo asociado con la adiposidad parece atenuarse con la edad, los participantes  $\geq 75$  años con los mayores IMC siguieron presentando el doble de riesgo que aquellos con los menores índices.

En este análisis, tanto las medidas antropométricas como IMC, peso y CC, como la masa grasa calculada sobre la base de la impedancia bioeléctrica, se correlacionaron con el riesgo de DBT. Los parámetros compuestos, el ICC y el ICA mostraron RR estimados para DBT similares a los de la CC sola. Los resultados referidos a IMC y peso coinciden con los de un metanálisis que señaló que los RR de DBT eran equivalentes para las diferencias estandarizadas de IMC, CC e ICC.

El riesgo de DBT en relación con la adiposidad se modificó con la edad y disminuyó sustancialmente en los participantes  $\geq 75$  años. Esto ya se había señalado con otros parámetros, como las medidas de composición corporal y los resultados de mortalidad y enfermedad coronaria, pero no para la relación entre adiposidad y DBT.

Los autores proponen distintas explicaciones para la atenuación de la asociación de adiposidad y DBT luego de los 75 años. Por un lado, las medidas antropométricas en esta franja etaria pueden no reflejar adecuadamente la grasa corporal por los cambios relacionados con la edad. Sin embargo, los RR asociados con la masa grasa estimada a partir de la impedancia bioeléctrica se redujeron en forma similar a los de las medidas antropométricas entre los mayores de 75 años. Por otro lado, la distribución grasa es más importante en la aparición de DBT que la masa grasa absoluta. La grasa visceral y la intermuscular del muslo se asocian con la tolerancia alterada a la glucosa y la DBT en los adultos mayores, con independencia de la adiposidad general; según algunos estudios, la CC se correlaciona significativamente con la grasa visceral y la fuerza de la asociación puede variar en función de la edad, el sexo, la adiposidad general y el estado cardiovascular. Esto podría poner en duda la confiabilidad de la CC como equivalente de la determinación directa de la grasa visceral. La grasa intermuscular en el muslo puede medirse mediante tomografía computarizada. Las modificaciones observadas en este estudio en la relación entre adiposidad y DBT con la edad podría deberse a la falta de estas determinaciones. Otra

explicación señala que la fisiopatología de la DBT en los adultos mayores sería diferente que en la juventud o la mediana edad, aunque los autores no conocen datos que corroboren este planteo.

La interacción entre la adiposidad y la edad en relación con el riesgo de DBT puede resultar de una supervivencia selectiva en los adultos mayores, ya que los más predispuestos a los eventos adversos asociados con la adiposidad tendrían menos posibilidades de alcanzar edades avanzadas.

No se detectó una reducción del riesgo de DBT en relación con la pérdida de peso producida en un período de 3 años. Esto se contrapone con los resultados señalados en poblaciones más jóvenes. Los adultos mayores podrían perder proporcionalmente más masa muscular que los jóvenes, lo que disminuye la precisión de la pérdida ponderal como reflejo de la pérdida de tejido adiposo. Además, la pérdida de músculo esquelético podría reducir la sensibilidad a la insulina, contrarrestando el beneficio derivado de la pérdida de masa grasa. Por ende, la pérdida de peso asociada con la resistencia a la insulina previa a la aparición de la DBT manifiesta podría haber enmascarado la asociación entre la pérdida de peso y el riesgo de DBT. Esto implica que no puede descartarse que la pérdida de peso voluntaria reduzca el riesgo de DBT en los adultos mayores.

El análisis indicó una relación entre la CC y el riesgo de DBT en las personas con IMC < 25, lo que sugiere que la medición de la CC aportaría información importante a la del IMC en quienes tienen peso normal. El hecho de que la CC tuviera menos asociación con la DBT en los participantes con mayores IMC respalda su mayor utilidad como reflejo de la grasa visceral en caso de IMC bajos.

Los autores señalan como ventajas de este estudio el uso de una población bien caracterizada y un seguimiento prolongado. Salvo los datos del peso de los 50 años, las demás mediciones fueron directas y no referidas por el paciente. Se analizaron los cambios en la composición corporal y la aparición de DBT incidental, tanto en hombres como en mujeres, y se usaron diversos parámetros de adiposidad, lo que se ha hecho en pocos estudios hasta el momento. Como limitaciones, mencionan la falta de determinaciones de glucemia en ayunas en todos los controles, lo que impide descartar la presencia de confusión residual.

Los resultados de este trabajo destacan la importancia de mantener un peso óptimo durante la mediana edad para evitar la DBT y sugieren la importancia del control del peso en los mayores de 65 años para reducir el riesgo de DBT.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115852](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115852)

## 11 - Evalúan la Incidencia de Infarto de Miocardio y de Accidente Cerebrovascular en Sujetos Sometidos a Regímenes Terapéuticos de Dos Drogas

*Boger-Megjido I, Heckbert S, Psaty B y colaboradores*

BMJ, 2010

La hipertensión arterial (HTA) no controlada puede conducir a la presentación de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (IAM) y accidentes cerebrovasculares (ACV). El *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, demostró la superioridad de los

diuréticos en bajas dosis como tratamiento de primera línea respecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los canales de calcio. De la misma manera, el séptimo informe de las normas elaboradas por el *Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, recomienda el uso de diuréticos como agentes de primera línea para tratar la HTA no complicada.

Tanto en Inglaterra como en Gales se sugiere el uso de diuréticos en bajas dosis como agentes de primera elección en el tratamiento de la HTA en individuos de raza negra o de 55 años o más, y se recomienda agregar un IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) en los pacientes menores de 55 años que no responden a la terapia inicial.

Está demostrado que alrededor del 50% de los sujetos con hipertensión requiere una segunda droga para controlar la presión arterial (PA). A los 5 años de iniciado el estudio ALLHAT, el 40.7% de los participantes asignados a clortalidona recibían al menos otro fármaco antihipertensivo. Aún no se sabe cuál es el agente de segunda línea más adecuado para prevenir la enfermedad cardiovascular en sujetos que ya reciben un diurético en baja dosis.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de los IAM y de los ACV con los siguientes esquemas terapéuticos de dos drogas: diuréticos más betabloqueantes, diuréticos más IECA o ARA y diuréticos más antagonistas de los canales de calcio.

El estudio incluyó individuos de 30 a 79 años, con tratamiento farmacológico por HTA y diagnóstico de IAM o ACV mortal o no mortal entre enero de 1989 y diciembre de 2005. Se confirmaron los diagnósticos por medio del análisis de las historias clínicas. El grupo control estuvo representado por miembros del *Group Health* que recibían agentes antihipertensivos por HTA y que cumplían los mismos criterios de selección que los casos, pero sin antecedentes de IAM o ACV.

Los investigadores llevaron a cabo un estudio de casos y controles a fin de evaluar los riesgos y beneficios de la terapia de segunda línea.

Se estableció una fecha de referencia que fue el día de internación en los pacientes hospitalizados y el día de la muerte en los casos mortales ambulatorios.

Sólo se tuvieron en cuenta los datos previos a dicha fecha, recolectados por medio de entrevistas telefónicas o a partir de las historias clínicas de los pacientes. La información acerca de los tratamientos farmacológicos se obtuvo de la base de datos de la farmacia del *Group Health*. Se excluyeron los individuos con insuficiencia cardíaca, hallazgos compatibles con enfermedad coronaria, diabetes o enfermedad renal crónica. Sólo se incluyeron los siguientes regímenes de tratamiento: diuréticos más betabloqueantes, diuréticos más IECA o ARA y diuréticos más antagonistas de los canales de calcio.

Con respecto al análisis estadístico, se utilizaron modelos de regresión logística para calcular la probabilidad máxima y sus errores estándar, los cuales permitieron además comparar el riesgo de IAM y ACV entre las tres ramas terapéuticas. Los pacientes que recibieron diuréticos más betabloqueantes representaron el grupo de referencia. Se ajustaron los modelos según edad, sexo y año de referencia, y otros factores de confusión tales como tabaquismo y niveles de colesterol. Las dosis diarias de los agentes antihipertensivos se clasificaron como altas, medianas o bajas.

El estudio incluyó 1 305 pacientes que recibían dos drogas antihipertensivas, de los cuales 211 sufrieron un primer IAM, 142 presentaron el primer ACV y 952 fueron controles. Del total de participantes, 629 recibían diuréticos más

betabloqueantes, 273 estaban bajo tratamiento con diuréticos más antagonistas de los canales de calcio y 403, con diuréticos más IECA o ARA.

Los controles tratados con diuréticos más antagonistas de los canales de calcio habían tenido antecedente de HTA por un período más prolongado, mayor presión arterial sistólica (PAS) reciente y niveles de glucemia más elevados que los que recibían diuréticos más betabloqueantes. Dentro del grupo de los casos, los pacientes en tratamiento con diuréticos más antagonistas de los canales de calcio eran más jóvenes y se habían reclutado por un período más breve que los que recibieron diuréticos más betabloqueantes. Los casos tratados con diuréticos más IECA eran más jóvenes que los que recibieron diuréticos más betabloqueantes. La terapia con diuréticos más antagonistas de los canales de calcio se asoció con un mayor riesgo de IAM que el tratamiento con diuréticos más betabloqueantes. El riesgo de ACV fue similar con ambos esquemas terapéuticos. Al limitar el tratamiento con diuréticos a tiazidas solas y al excluir los pacientes cuyas fechas de referencia eran previas a 1994, el riesgo de IAM se incrementó.

Los regímenes terapéuticos que incluyen diuréticos más IECA o ARA pueden asociarse con menor riesgo de ACV y de IAM que los esquemas con diuréticos más betabloqueantes, aunque no se puede descartar que este resultado sea casual. Al limitar el análisis a los ACV isquémicos, la diferencia en el riesgo de estos eventos entre ambos regímenes fueron más marcados.

Los ajustes según el tratamiento previo de la PAS, la duración de la HTA, la PAS más reciente o el hábito de fumar, produjeron cambios mínimos en los cálculos del riesgo relativo.

Con respecto a los niveles de dosis de los tres grupos de tratamiento, los individuos que recibían diuréticos y bajas dosis de betabloqueantes representaron el grupo de referencia. El riesgo de IAM se incrementó al aumentar las dosis de antagonistas de los canales de calcio. Por el contrario, el riesgo calculado de IAM se redujo con mayores dosis de IECA o ARA.

Se analizaron los riesgos relativos de IAM y de ACV en subgrupos definidos por edad, sexo, glucemia, tratamiento previo de la PAS y duración de la HTA. No se observaron diferencias significativas con respecto al riesgo de IAM entre los grupos que recibieron diuréticos más antagonistas de los canales de calcio y diuréticos más betabloqueantes, en ninguna de las categorías a excepción de la duración de la HTA. En esta categoría, la asociación se limitó a los que presentaban HTA de menor duración. El riesgo de ACV fue similar en sujetos que recibieron diuréticos más betabloqueantes y en los tratados con diuréticos más antagonistas de los canales de calcio en todos los subgrupos. Los riesgos relativos de IAM y de ACV en los pacientes con diuréticos más IECA o ARA también fueron similares en todos los subgrupos.

Este estudio presentó las siguientes ventajas: el carácter poblacional; la validación del diagnóstico de los casos, la identificación certera de un número de posibles factores de confusión y el uso de la base de datos de la farmacia del *Group Health*. Todos los pacientes presentaban similar posibilidad de acceder a la atención médica.

Por otro lado, los autores reconocen las limitaciones del presente análisis: fue un estudio de observación, los sujetos no se asignaron en forma aleatoria a los grupos de tratamiento, no fue posible realizar ajustes según ciertos factores de confusión desconocidos o de difícil determinación, los errores en las mediciones al evaluar o calcular otras variables pueden haber resultado en ajustes insuficientes, la mayoría de los sujetos evaluados (90%) eran

de raza blanca, por lo que las conclusiones no pueden aplicarse a otras poblaciones.

Pocos estudios evaluaron las terapias combinadas que incluían a los diuréticos como agentes antihipertensivos de primera línea. Los resultados de este análisis coinciden con la hipótesis de la renina, según la cual, la respuesta de la PA a las diferentes drogas antihipertensivas depende de los niveles plasmáticos de renina.

En conclusión, el propósito de tratar la HTA es evitar las complicaciones asociadas. Por medio del presente estudio, se demostró que en los pacientes de bajo riesgo, la administración de diuréticos más antagonistas de los canales de calcio se asoció con un mayor riesgo de IAM que los regímenes con diuréticos y betabloqueantes o diuréticos más IECA o ARA. Estos hallazgos apoyan las normas elaboradas por el *National Institute for Health and Clinical Excellence*, las cuales desaconsejan el uso de diuréticos más antagonistas de los canales de calcio. Los autores reconocen la necesidad de conducir otros estudios más extensos destinados a evaluar los tratamientos de segunda línea en sujetos que reciben bajas dosis de diuréticos.

 + Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/112148](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/112148)



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.



# Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Qué debe indicarse en el momento del alta en un paciente con miocardiopatía por cocaína?	A) Todos los pacientes deben recibir betabloqueantes al alta. B) Nunca deben recibir betabloqueantes al alta. C) No deben recibir betabloqueantes al alta, pero sí en la etapa aguda del cuadro. D) La decisión debe ser individualizada para cada paciente.
2	¿Cuál es el tratamiento de elección para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar que sí responden a la prueba de vasodilatación?	A) Nitroprusiato. B) Mononitrato de isosorbide. C) Nifedipina. D) Sildenafil.
3	¿Qué fármacos mejoran la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva?	A) Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. B) La digoxina. C) La furosemida. D) La dopamina.
4	¿Cuál de los siguientes factores conlleva mayor riesgo de edema pulmonar relámpago?	A) Diabetes mellitus. B) Estenosis bilateral de las arterias renales. C) Obesidad central. D) Dislipidemia.
5	¿Cuál es el valor de presión arterial recomendado para pacientes con diabetes mellitus?	A) Menor de 140/90 mm Hg. B) Menor de 130/85 mm Hg. C) Menor de 130/80 mm Hg. D) Menor de 120/75 mm Hg.
6	¿Qué esquema de antiagregantes plaquetarios se recomienda ante la colocación de una prótesis endovascular ( <i>stent</i> ) coronaria no liberadora de drogas?	A) Aspirina en forma permanente y clopidogrel durante 3 meses. B) Aspirina en forma permanente y clopidogrel durante 6 meses. C) Aspirina en forma permanente y clopidogrel durante 12 meses. D) Aspirina y clopidogrel durante 3 meses con posterior control.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
6	Aspirina en forma permanente y clopidogrel durante 3 meses.	Aquellos sujetos en quienes se indica una prótesis endovascular ( <i>stent</i> ) coronaria o carótidea tienen indicación de recibir aspirina en forma ininterrumpida, así como una terapia con clopidogrel durante 3 meses, la cual se extiende por al menos un año cuando se utilizan <i>stents</i> liberadores de drogas.	A
5	Menor de 130/80 mm Hg.	El valor de presión arterial recomendado para pacientes con diabetes mellitus es < 130/80 mm Hg.	C
4	Estenosis bilateral de las arterias renales.	La estenosis de la arteria renal está muy asociada con la aparición de edema pulmonar relámpago, particularmente si es bilateral o en un riñón único.	B
3	Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	Los fármacos que reducen la mortalidad en la insuficiencia cardíaca congestiva son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor de angiotensina, algunos betabloqueantes y, recientemente, los antagonistas de la aldosterona. Los diuréticos e inotrópicos se utilizan como tratamiento sintomático.	A
2	Nifedipina.	El tratamiento de elección para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar y buena respuesta a la prueba de vasodilatación consiste en bloqueantes de los canales de calcio (nifedipina, diltiazem).	C
1	La decisión debe ser individualizada para cada paciente.	La indicación de betabloqueantes al alta en un paciente con miocardiopatía por cocaína debe ser individualizada sobre la base del riesgo-beneficio y la educación acerca de los potenciales riesgos.	D