

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Cardiología

Vol. 17, Nº 4, abril 2010

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

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

## Artículos distinguidos

- A - La Insuficiencia Cardíaca en el Paciente Anciano  
Francisco José Ruiz Ruiz, SIIC..... 2

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - Utilidad del Nivel Preoperatorio del Péptido Natriurético Cerebral o del Fragmento N-terminal del Propéptido Natriurético Cerebral como Predictor Independiente de Complicaciones Cardiovasculares en los 30 Días Siguiendo a la Cirugía no Cardíaca  
Karthikeyan G, Moncur R, Devereaux P y colaboradores  
Journal of the American College of Cardiology 54(17):1599-1606, Oct 2009..... 6
- 2 - El Papel de la Dosis de Carga de Clopidogrel en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST Sometidos a Angioplastia Primaria  
Dangas G, Mehran R, Stone G y col.  
Journal of the American College of Cardiology 54(15):1438-1446, Oct 2009..... 9
- 3 - Prevención de la Endocarditis Infecciosa: Normativas de la American Heart Association  
Wilson W, Taubert K, Durack D y col.  
Circulation 117(10):1736-1754, Oct 2007..... 10
- 4 - La Proteína C-Reactiva Mejora la Predicción del Riesgo en Pacientes con Síndromes Coronarios Agudos  
Schiele F, Meneveau N, Bassand J y col.  
European Heart Journal 31:290-297, 2010..... 12
- 5 - Los Predictores de la Muerte Súbita Cardíaca Cambian Según el Tiempo Transcurrido Luego del Infarto de Miocardio: Resultados del Estudio VALIANT  
Piccini J, Zhang M, Velazquez E y col.  
European Heart Journal 31:211-221, 2010..... 13
- 6 - Efectos del Candesartán Sobre la Hipertrofia y la Función del Ventrículo Izquierdo en la Miocardiopatía No Obstructiva  
Penicka M, Gregor P, Krupicka J y col.  
Journal of Molecular Diagnostics 11(1):35-41, Ene 2009..... 15
- 7 - Uso Actual de Aspirina y Agentes Antitrombóticos en los Estados Unidos en Pacientes Ambulatorios con Enfermedad Aterotrombótica (Datos del Registro REDuction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH])  
Cannon C, Rhee K, Bhatt D y col.  
American Journal of Cardiology 105:445-452, 2010..... 17

- 8 - Estudio Aleatorizado y a Doble Ciego Sobre la Prevención y la Existencia de un Fenómeno de Rebote de las Plaquetas Luego de la Suspensión del Tratamiento con Clopidogrel  
Sibbing D, Stegherr J, Schömig A y col.  
Journal of the American College of Cardiology 55(6):558-565, 2010..... 18

## Novedades seleccionadas

- 9 - El Implante Preventivo de un Cardiodesfibrilador no se Asocia con una Mayor Supervivencia de los Pacientes con Infarto de Miocardio  
Steinbeck G, Andresen D, Senges J y col.  
New England Journal of Medicine 361(15):1427-1436, Oct 2009..... 20
- 10 - Comparan dos Estrategias de Tratamiento con Clopidogrel para los Pacientes que Serán Sometidos a una Angioplastia Transluminal Coronaria  
Davlouros P, Arseniou A, Alexopoulos D y col.  
American Heart Journal 158(4):585-591, 2009..... 21
- 11 - La Incidencia de Hemorragia en el Tratamiento con Prasugrel e Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa  
O'Donoghue M, Antman E, Wiviott S y col.  
Journal of the American College of Cardiology 54(8):678-685, 2009..... 23
- 12 - La Demora Prehospitalaria es Clave en la Atención del Síndrome Coronario Agudo  
Dracup K, McKinley S, Pelter M y col.  
Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 2(6):524-532, Nov 2009.....24

Mas novedades seleccionadas..... 25-26  
Contacto Directo..... 29  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 30

## 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
Atención Primaria.....	A, 9
Bioquímica.....	2, 10, 13
Cirugía.....	1, 3, 8
Cuidados Intensivos.....	A, 2-5, 9-13
Diagnóstico por Imágenes.....	2, 6
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 2, 6, 10, 13
Emergentología.....	2, 11-13
Epidemiología.....	1, 7, 9, 10
Farmacología.....	A, 2, 5, 6, 8, 10-12
Geriatría.....	A, 9
Hematología.....	2, 10, 12
Infectología.....	3
Medicina Familiar.....	A, 3, 6, 7, 8, 13
Medicina Interna.....	A, 1-3, 6, 9, 10
Odontología.....	3
Salud Pública.....	7





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

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

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró  
Pl. Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

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

  
Información adicional en  
www.siic.salud.com

  
Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Marcelo Trivi

### Comité de Expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel Jorge Albertal, Ricardo Anania, Moisés Aptekar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Siguemito 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 Garófaio, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guermonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jadraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosio, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel, Pileggi, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Rubén Posse, Manuel Quero Jiménez, Gregorio Róbagó Pardo, Daniel Rigou, Rubem Rodrigues, Alberto Rodríguez Coronel, Heber Rodríguez Silva, Edson Saad, Gustavo Sánchez Torres, Edgardo Schapachnik, Ketty Schwartz, Elsa Segura, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Abraham Sonis, Luis Suárez, Miguel Torner Soler, Bernardo Tovar Gómez, Jorge Trong, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

### Fuentes Científicas (Cardiología y afines)

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

## Artículos distinguidos

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

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

### A- La Insuficiencia Cardíaca en el Paciente Anciano

Francisco José Ruiz Ruiz, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Facultativo especialista de área.

Medicina interna/medicina de urgencias. Hospital Clínico Universitario

"Lozano Blesa", Zaragoza, España



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

#### Abstract

Heart failure (HF) is a leading cause of mortality and hospitalization among the elderly worldwide. Co-morbidities, which are common among HF patients and especially among the elderly, worsen prognosis and make its management more difficult and complicated. In addition, age, by itself, is a predictive variable of bad prognosis in HF. Nearly half of patients with HF are found to have a normal left ventricular ejection fraction. Clinical and therapeutic trials in HF with preserved ejection fraction are scant and their results have been disappointing. Furthermore, most of them did not include cohorts of elderly people large enough to draw clear conclusions that may guide therapy. The aim of the present article is to review the most important trials that focused on heart failure, in people over 65 years, during the last 10 years and to analyze the results and to draw some conclusions that would enable physicians to guide their day-to-day practice. Hence, beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aldosterone antagonists, nitrates with hidralazine, digoxin, statins, implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization are reviewed.

#### Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una importante causa de mortalidad en todo el mundo y el principal motivo de hospitalización de origen no quirúrgico en muchos países. Existe un gran número de variables predictivas acerca del pronóstico de pacientes con IC, una de ellas es la edad. Además, la comorbilidad por causa no cardíaca dificulta el tratamiento en un importante grupo de pacientes ancianos con IC y casi la mitad de los pacientes con síntomas de IC presenta una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada. Sin embargo, los ensayos clínicos en IC no se han centrado ni en el grupo de pacientes ancianos ni en aquellos con fracción de eyección conservada. Por esta razón no se han establecido recomendaciones específicas para este grupo. Este artículo revisará los estudios más importantes sobre IC realizados en los últimos años y analizará los resultados en pacientes de edad igual o superior a 65 años. Esta revisión incluye los betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la aldosterona, nitratos más hidralazina, digoxina, estatinas, el desfibrilador automático implantable y la resincronización cardíaca.

#### Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es la causa más frecuente de hospitalización en mayores de 65 años y es responsable de aproximadamente el 5% de todos los ingresos hospitalarios que se producen en este grupo etario, constituyendo la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular. Además es la enfermedad crónica más costosa, desde el punto de vista económico, en los países desarrollados. De todos los recursos consumidos por estos pacientes, el 75% lo son por ancianos, pues representan el 80% del total de hospitalizaciones y el 90% de las muertes relacionadas con la IC.<sup>1</sup> En el momento actual, la IC es una enfermedad con una incidencia y prevalencia en constante aumento y las previsiones para los próximos años indican que esta tendencia no variará.<sup>2</sup>

Esto se debe fundamentalmente a tres razones. La primera de ellas es el envejecimiento progresivo de la población, que

ha hecho de esta enfermedad un verdadero problema de salud pública debido al importante consumo de recursos sanitarios que conlleva.<sup>3</sup> La segunda causa es la mejora en su tratamiento, que hace que los pacientes vivan más tiempo, y la tercera es la disminución en el número de muertes por cardiopatía isquémica desde la instauración del tratamiento trombolítico, que hace que un mayor número de pacientes evolucione a IC.<sup>2</sup>

Con el objetivo de poder determinar el pronóstico de estos pacientes se han realizado diferentes estudios. Por su sencillez y aplicabilidad destacamos el de Huynh y col., en el que atendiendo a 7 variables clínicas (Tabla 1), la suma de los factores de riesgo determina una puntuación, y a partir de ahí se puede predecir la mortalidad a 6 meses, 1 año y 5 años. Así, considerando el pronóstico a mediano plazo, 1 año, la mortalidad de los pacientes con 0 o 1 factor de riesgo es del 9%, con 2 o 3 factores de riesgo es del 22% y con 4 o más alcanza el 73%.<sup>4</sup>

Entre los factores relacionados con el pronóstico de los pacientes con IC, la edad ha sido considerada como uno de los principales.<sup>5-7</sup> A pesar de que en algunos estudios la edad

**Participaron en la investigación:** Daniel Saenz-Abad, Beatriz Sierra-Bergua, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España.

no se ha catalogado como factor pronóstico, en otros ha demostrado ser un marcador independiente de riesgo para mortalidad y reingreso. Diferentes hipótesis se han dado para explicar este hecho que puede parecer obvio. Así, se habla de alteraciones estructurales, funcionales y neurohormonales según aumenta la edad, o del tratamiento subóptimo de los pacientes ancianos. Sin embargo, ninguna de estas teorías ha demostrado suficiente solidez para explicar el fenómeno.<sup>8,9</sup>

La diferencia entre los pacientes que son incluidos en ensayos clínicos y los vistos en la práctica clínica diaria es notable y así lo han apuntado diversos ensayos.<sup>10</sup> En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo se constató cómo la edad se relaciona con un peor pronóstico y un menor seguimiento de las guías de práctica clínica en IC. En nuestro estudio, la valoración diagnóstica de la IC mediante ecocardiografía se vio influida por la edad. No se realizó ecocardiograma en el 21.7% de los pacientes sin diagnóstico previo de IC. Al analizar el grupo de pacientes en quienes no se realizó ecocardiografía se observa que éstos eran de más edad y había un mayor número de mujeres.<sup>11</sup> Estos resultados han sido corroborados en otras series realizadas por diferentes grupos de trabajo.<sup>12-14</sup>

### Fisiología del envejecimiento cardíaco

A lo largo de nuestra vida presentamos un proceso continuo de envejecimiento. Se trata de un proceso genéticamente programado y modificable por el ambiente. Estos cambios conducen a una serie de modificaciones en el sistema cardiovascular que alteran su fisiología. De todos los cambios que se producen podríamos citar, por su importancia: el aumento en la rigidez de los vasos, el aumento en la rigidez miocárdica, un descenso en la respuesta beta adrenérgica, una alteración en la producción de ATP mitocondrial, una disminución en la respuesta de los barorreceptores, alteraciones en el funcionamiento del nodo sinusal, alteraciones en la función endotelial y reducción en la reserva funcional cardíaca.<sup>15</sup> Todos estos cambios predisponen a la aparición de alteraciones del sistema cardiovascular propias del anciano como la hipertensión sistólica aislada, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y las alteraciones del sistema de conducción eléctrico cardíaco.

### Comorbilidad en ancianos con insuficiencia cardíaca

El hecho de que la IC afecte sobre todo a pacientes ancianos trae aparejada una elevada comorbilidad. Esta puede deberse a la coincidencia con síndromes geriátricos, dada la mayor prevalencia de IC en la edad avanzada, o bien a la coincidencia con otras enfermedades, sean o no factores de riesgo de la IC.<sup>16</sup>

Hasta casi dos terceras partes de los pacientes presentan, entre otras, alguna de estas enfermedades: insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dl), neoplasias malignas, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular u otras neuropatías (principalmente procesos neurodegenerativos).<sup>17</sup> Otros trastornos frecuentemente asociados con la IC son la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DBT), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la anemia.<sup>18</sup> La incidencia y prevalencia de la HTA aumenta con la edad. Como quedó demostrado en el estudio Framingham, la relación entre HTA e IC es estrecha, y la primera predispone a la aparición de la segunda. Así, se observó que la probabilidad de presentar IC era diez veces mayor en

pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular.<sup>19</sup> Los mecanismos que conducen a esta asociación son varios y exceden el propósito de esta revisión. Diferentes estudios epidemiológicos han constatado que hasta el 50% de los pacientes con HTA evolucionarán a IC.<sup>20</sup>

El riesgo de IC está también aumentado en pacientes con DBT. Esto ha sido atribuido a la mayor frecuencia de HTA y enfermedad coronaria asociada en estos pacientes, así como a la existencia de una miocardiopatía diabética, en la que la alteración en el metabolismo de la glucosa conduciría a alteraciones en la funcionalidad miocárdica.<sup>21</sup> Diversos estudios han constatado que la DBT en pacientes con IC es un factor independiente de mortalidad y morbilidad, tanto en ancianos como en los de menos edad.<sup>22</sup> La prevalencia de EPOC entre los ancianos con IC varía del 10% al 20% según los estudios consultados.<sup>23,24</sup> Esta asociación puede hacer en ocasiones difícil identificar si las manifestaciones clínicas se deben a una u otra entidad, y además dificulta, como se ha reseñado tradicionalmente, el tratamiento de estos pacientes con betabloqueantes. Sin embargo, estudios en pacientes con EPOC tratados con betabloqueantes selectivos del receptor beta1 (bisoprolol) y betabloqueantes no selectivos pero con efecto vasodilatador mediado por sus efectos sobre receptores alfa (carvedilol) no han demostrado empeoramiento de las manifestaciones clínicas, a diferencia de los pacientes asmáticos tratados con carvedilol.<sup>25,26</sup>

Por todo lo expuesto y debido a todas las peculiaridades presentes en este tipo de pacientes, realizamos una revisión de la literatura médica reciente, con el objetivo de obtener la mayor evidencia disponible acerca del tratamiento óptimo de la IC en los ancianos.

### Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca en ancianos

A pesar del aumento en el número de ensayos clínicos y de la introducción de nuevos fármacos, aportados por tal evidencia científica, en el tratamiento de la IC las tasas de mortalidad y reingreso no han disminuido en la forma esperada, principalmente en los ancianos. Además, si se considera el conjunto de ensayos clínicos, son pocos los que han incluido ancianos entre sus participantes, debido, como ya se comentó, a sus comorbilidades asociadas y al uso concomitante de otros fármacos. A continuación analizaremos los diferentes tratamientos y estudios en los que se hayan considerado ancianos y los resultados obtenidos.

### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La efectividad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la IC está avalada por el metanálisis de Garg y col., en el que quedó demostrada la reducción en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con IC tratados con

**Tabla 1.** Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>4</sup>

- ⊙ Edad: 75 años o más
- ⊙ Concentración de sodio en sangre inferior a 135 mEq/l
- ⊙ Antecedente de enfermedad coronaria
- ⊙ Coexistencia de demencia
- ⊙ Enfermedad arterial periférica
- ⊙ Tensión arterial sistólica inferior a 120 mm Hg
- ⊙ Concentración de nitrógeno en urea de 30 mg/dl o mayor

IECA.<sup>27</sup> De todos ellos, es el estudio CONSENSUS el que demostró con mayor peso, dada la edad de los participantes en él encuadrados, cómo en pacientes con edad media de 85 años se observaba una reducción en la mortalidad del 10% en comparación con los sujetos de la misma edad que recibían digoxina, observándose también un enlentecimiento en el deterioro de la funcionalidad cardíaca en estos pacientes.<sup>28</sup> Otros estudios con IECA en ancianos con IC se han centrado en la etiología posinfarto. Los estudios que demuestran el beneficio en ancianos son AIRE, GISSI-3, TRACE e ISIS-4.<sup>29</sup>

Aunque se ha extendido el beneficio de los IECA en la IC a todos los principios activos pertenecientes a dicha familia, estudios recientes apuntan la posibilidad de que podría tratarse de un efecto individual de cada uno de los principios activos y no de un efecto de clase. Así, Pilote y col. observaron un aumento de mortalidad del 10%-15% entre ancianos con IC tratados con captopril y enalapril, en dosis convencionales, frente a los tratados con ramipril.<sup>30</sup> En 2006 se publicaron los resultados del estudio PEP-CHF, realizado en pacientes con IC con fracción de eyección conservada y mayores de 70 años. En dicho estudio se analizó el efecto de la administración de perindopril, observándose una tendencia a la disminución de la mortalidad y reingreso en estos pacientes, si bien estos resultados deben tomarse con cautela pues la tasa de eventos obtenida fue inferior a la esperada.<sup>31</sup>

#### **Betabloqueantes**

La mayoría de ensayos clínicos en los que se han utilizado betabloqueantes excluyeron los pacientes ancianos. En muchos de ellos el límite de edad para participar era de 80 años. Los ensayos clínicos más representativos que han incluido pacientes mayores de 65 años son CIBIS I, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, BEST y SENIORS, pero sólo en estos dos últimos se incluyeron enfermos por encima de los 80 años.<sup>29</sup> En todos ellos, excepto en el BEST, se observó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad o reingresos por IC, sin observarse un aumento alarmante de los efectos secundarios atribuibles a dichos fármacos.<sup>32-37</sup> De todos ellos es el SENIORS el que mayor información ha aportado acerca del beneficio de los betabloqueantes en los ancianos, ya que entre sus participantes se incluyeron sujetos de hasta 95 años. Queda por saber si su beneficio es aplicable a los pacientes con IC con fracción de eyección conservada y al paciente con comorbilidad, pues la existencia de enfermedades asociadas es otro de los factores de exclusión en la totalidad de estos estudios citados.

#### **Antagonistas de los receptores de angiotensina II**

Dentro de este grupo de fármacos, consideraremos el candesartán, al ser el único cuya población incluida en el estudio podría considerarse anciana, si bien con las reservas pertinentes, pues la edad media en el estudio CHARM preservado, que será el que consideraremos, fue de 67 años. En dicho estudio el candesartán, administrado a pacientes con IC con fracción de eyección conservada, demostró un descenso en el número de hospitalizaciones y una tendencia en la reducción de la mortalidad comparado con placebo.<sup>38</sup>

#### **Inhibidores de los receptores de la aldosterona**

Dos fármacos, la espirolactona y la eplerenona, han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. El mayor efecto de la eplerenona aparece en pacientes con disfunción

sistólica asociada a infarto agudo de miocardio reciente. En ambos estudios la edad media de los pacientes estuvo en torno de los 65 ± 11 años, por lo que los datos referentes al paciente anciano son limitados.<sup>39</sup>

#### **Estatinas**

Recientemente, dos estudios evaluaron el papel de las estatinas en pacientes con IC, uno de ellos centrado en individuos de edad avanzada. Kjekshus y col. estudiaron el efecto de la rosuvastatina en ancianos con IC por disfunción sistólica. La edad media de estos pacientes era de 73 ± 7 años. El objetivo primario era valorar una reducción de muertes de causa cardiovascular en el grupo de tratamiento sobre el grupo al que se administró placebo. Al comparar ambos grupos no se hallaron diferencias significativas en lo referente a mortalidad, pero se observó una disminución en el número de ingresos por reagudización de la IC.<sup>40</sup> Similares resultados se obtuvieron en otro estudio, si bien los sujetos incluidos en éste eran más jóvenes (60 ± 9 años) y se comparó atorvastatina en dosis de 10 mg frente a 80 mg.<sup>41</sup> Se ha propuesto como explicación a estos resultados el efecto antiinflamatorio, antioxidante y pleiotrópico que estos fármacos podrían ejercer sobre la célula miocárdica, pero hasta que su mecanismo no esté aclarado y los resultados obtenidos validados por nuevos estudios no se recomienda su uso fuera de las indicaciones establecidas para el tratamiento con estatinas.<sup>42</sup>

#### **Otros fármacos**

*Digoxina.* El estudio DIG mostró una reducción en la tasa de hospitalización y mejora en la calidad de vida de pacientes con IC por disfunción sistólica y fibrilación auricular. En un análisis de dicho estudio se clasificó a los pacientes según la edad en cinco grupos [menores de 50 años (n = 841), 50 a 59 (n = 1 545), 60 a 69 (n = 2 885), 70 a 79 (n = 2 092) y 80 o más años (n = 425)], sin que se observaran diferencias en los resultados en función de la edad.<sup>43</sup>

*Hidralazina y nitrato de isosorbide.* Tras la aparición de los IECA y los ARAlI y los beneficios demostrados por estos fármacos, el uso de la asociación hidralazina más dinitrato de isosorbide tiene escasas indicaciones, su uso queda relegado a situaciones de intolerancia a los primeros. Además, su empleo en ancianos debe ser prudente debido a la mayor susceptibilidad de estos pacientes a los efectos vasodilatadores tanto de la hidralazina como de los nitratos.<sup>44</sup>

#### **Nuevos principios activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca**

Los resultados obtenidos con el empleo de nuevos fármacos como la nesetirida, levosimendán, bosentán, tezoseptán, infliximab, pentoxifilina o los antagonistas orales de la vasopresina no han tenido el efecto que se esperaba sobre la supervivencia, demostrando, sólo algunos de ellos, una mejoría sintomática sin impacto en el pronóstico final. Además, sus efectos en los ancianos no han sido evaluados y estamos a la espera de nuevos resultados que aporten nuevas pruebas en este tema.<sup>45</sup>

#### **Otros tratamientos**

##### **Desfibrilador automático implantable**

Los estudios realizados en prevención secundaria han mostrado una reducción del 30% en la mortalidad por cualquier causa en pacientes que han sobrevivido a taquicardia o fibrilación ventricular. La edad media de los

sujetos incluidos en estos estudios fue de 60 a 65 años. Al analizar los estudios por subgrupos de edad, el estudio AVID no encontró diferencias entre la aplicación del procedimiento a menores de 60 años frente a mayores de 70 años. En cambio, el estudio CIDS encontró que se relacionaban con un mejor pronóstico la edad superior a 70 años, una fracción de eyección menor o igual a 35% y clase basal funcional III o IV de la NYHA.<sup>46-49</sup> Healy y col. realizaron un metanálisis sobre los resultados a 7 años de los ensayos clínicos realizados para valorar el efecto del desfibrilador automático implantable (DAI) en la prevención secundaria de la muerte súbita. El metanálisis observaba un exceso de muertes no relacionadas con arritmias, por lo que el beneficio del DAI era menor que en pacientes menores de 75 años. Sin embargo, la potencia estadística del metanálisis no es suficiente para poder aseverar esta conclusión, por lo que en el momento actual se recomienda no utilizar la edad como factor excluyente para la implantación del DAI, y considerar además otras circunstancias del paciente. En la misma línea, pero referente a la prevención primaria, los análisis de subgrupos por edad de los estudios MADIT-II y SCD-HeFT, recomiendan la selección de pacientes añosos, entendiendo como tales aquellos mayores de 75 años, atendiendo a otras circunstancias como las enfermedades asociadas y las expectativas y calidad de vida que se les puede aportar.<sup>50-52</sup>

### Resultados en la resincronización cardíaca

Un 25% de los pacientes con IC presenta una disincronía cardíaca valorable mediante ecocardiografía. Los estudios COMPANION y CARE-HF mostraron una reducción en la mortalidad por cualquier causa y en las hospitalizaciones debidas a IC.<sup>53,54</sup> A diferencia de lo que sucedía en el caso de los estudios sobre DAI, al día de hoy no se han publicado resultados referidos a los subgrupos de edad avanzada incluidos en estos trabajos. Por ello, hasta no conocer los datos no puede formularse una recomendación a este respecto.

### Conclusión

El paciente anciano presenta una serie de características diferenciales que no han sido evaluadas en la mayoría de ensayos clínicos realizados sobre IC. Al tratarse del grupo más numeroso que padece la enfermedad, estar en constante aumento su incidencia y prevalencia, y presentar una elevada tasa de mortalidad e ingreso hospitalario se hace necesaria la realización de estudios clínicos específicos en este grupo para optimizar su tratamiento. Esto sería aplicable tanto a los casos de IC con disfunción sistólica, como a los casos de IC con fracción de eyección conservada, donde los datos existentes y las pautas clínicas que se siguen son menos concluyentes que en la disfunción sistólica.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 2/10/2008 - Aprobación: 21/10/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

### Bibliografía

- Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 26:447-62, 2008.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA y col. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18:208-25, 1997.
- Ferreira Montero JL. Insuficiencia cardíaca: mayor morbilidad, menor mortalidad. ¿Vamos por el buen camino? *Rev Esp Cardiol* 53:767-9, 2000.
- Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long term survival in elderly patients hospitalized for heart failure. 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 166:1892-8, 2006.
- McDermott MM, Feinglass J, Lee PI y col. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 134:728-36, 1997.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW y col. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 22:1318-27, 2001.
- Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Kober L for the Diamond study group. Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure. *Eur Heart J* 25:1711-7, 2004.
- Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, De Kam PJ y col. Influence of age on neurohormonal activation and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 19:753-60, 1998.
- Dutka DP, Olivetto I, Ward S y col. Plasma neuro-endocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 16:1223-30, 1995.
- Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 102:1076-8, 2000.
- Ruiz Ruiz FJ, Samperiz Legarre P, Ruiz Laiglesia FJ y col. Influencia de la edad en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca. *An Med Intern* 22:424-8, 2005.
- Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM y col. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 33:164-70, 1999.
- Bellotti P, Badano LP, Acquarone N y col. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The Oscur study. *Eur Heart J* 22:596-604, 2001.
- Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L y col. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 143:45-55, 2002.
- Gómez Sánchez MA, Bañuelos de Lucas C, Ribera Casado JM, Pérez Casal F. Avances en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol* 59(Supl.1):105-9, 2006.
- Forteza-Rey Borralleras J. Comorbilidad e insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* 201(Supl.1):16-21, 2001.
- Permyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, y col. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 55:571-8, 2002.
- Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:309-16, 2005.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 322:1561-6, 1990.
- Himmelmann A. Hypertension an important precursor of heart failure. *Blood Press* 8:253-60, 1999.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylated products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-21, 1988.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27:699-703, 2004.
- Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalisation among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 158:1231-6, 1998.
- McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM y col. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 10:198-204, 2003.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 137:715-25, 2002.
- Kotlyar E, Keogh AM, MacDonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 21:1290-5, 2002.

# 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 - Utilidad del Nivel Preoperatorio del Péptido Natriurético Cerebral o del Fragmento N-terminal del Propéptido Natriurético Cerebral como Predictor Independiente de Complicaciones Cardiovasculares en los 30 Días Siguiendo a la Cirugía no Cardíaca

Karthikeyan G, Moncur R, Devereaux P y colaboradores

All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India; McMaster University, Hamilton, Canadá

[Is a Pre-Operative Brain Natriuretic Peptide or N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurement an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes Within 30 Days of Noncardiac Surgery?]

Journal of the American College of Cardiology

54(17):1599-1606, Oct 2009

*Los niveles preoperatorios elevados del péptido natriurético cerebral o sus metabolitos serían un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en los 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca.*

Según se comunica en un informe reciente, en el mundo se realizan más de 230 millones de cirugías mayores por año, de las que al menos 200 millones corresponden a intervenciones no cardíacas practicadas en adultos. Varios millones de estos casos presentan complicaciones cardiovasculares mayores dentro de los 30 días posteriores a la cirugía, lo que señala la importancia de determinar adecuadamente el riesgo quirúrgico de este tipo de eventos con antelación. Esto permite definir el tratamiento perioperatorio, la elección del tipo de anestesia y el lugar de control posoperatorio, así como también evaluar la necesidad real de un procedimiento en particular.

Muchos pacientes tienen un grado limitado de actividad por presentar diversas enfermedades (artritis, enfermedades vasculares o cáncer). Esto impide la aparición de síntomas representativos de una dolencia cardíaca, por lo que los índices clínicos de riesgo cardiovascular resultan insuficientes en tales casos. Se han investigado diversas metodologías no invasivas para aumentar la precisión de la evaluación de dicho riesgo antes de una cirugía no cardíaca; se mencionan entre ellas la ecocardiografía con dobutamina o la prueba de estrés con dipiridamol. Si bien estas técnicas parecen aportar datos adicionales de valor, resultan costosas e insumen tiempo, por lo que persiste la necesidad de una prueba rápida, sencilla y rentable.

En respuesta al estiramiento de la pared auricular o ventricular o a la isquemia miocárdica, los cardiomiocitos ventriculares secretan una prohormona, el péptido natriurético cerebral (BNP por su sigla en inglés), y también su metabolito inactivo conocido como fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP). A lo largo del presente artículo, los términos BNP y NT-proBNP se utilizan de manera indistinta, salvo indicación en contrario.

Se ha establecido que el BNP plasmático es un poderoso factor predictivo de muerte y de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad coronaria (EC) estable,

síndromes coronarios agudos (SCA) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). A fin de verificar lo que sugieren algunos informes recientes, los autores del presente artículo realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para determinar si un nivel preoperatorio elevado de BNP es un indicador independiente de resultados cardiovasculares adversos dentro de los 30 días de una cirugía no cardíaca.

#### Métodos

Se incluyeron estudios de pacientes sometidos a cirugías no cardíacas con niveles elevados de BNP antes del procedimiento en los que se señalara una asociación independiente entre éstos y la aparición de eventos cardiovasculares perioperatorios dentro de los 30 días de la cirugía. Los autores definieron evento cardiovascular perioperatorio como uno o más de los siguientes: muerte, muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio (IAM), SCA, angina inestable, revascularización coronaria, paro cardíaco, arritmia cardíaca con compromiso hemodinámico o que requiriese una intervención, ICC o reinternación por causa cardiológica.

Se excluyeron los trabajos con pacientes < 18 años y aquellos que no limitaran sus resultados a los 30 días posteriores a la cirugía, o no señalaran una asociación independiente entre los niveles de BNP y los eventos cardiovasculares o no informaran los resultados de la determinación del BNP sobre la base de un umbral determinado.

Para la búsqueda bibliográfica se recurrió a 5 bases de datos electrónicas, a la selección manual de resúmenes de las reuniones anuales del American College of Cardiology, la American Heart Association y la European Society of Cardiology realizadas entre 1997 y 2007; a las referencias de los artículos hallados, a artículos de revisión y a normativas de práctica; a los archivos de los propios autores, y al contacto con expertos. Se revisaron las bases de datos MEDLINE en su versión Ovid (entre 1950 y 2008), EMBASE (entre 1980 y 2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials (primer trimestre de 2008), Cochrane Database of Systematic Reviews (primer trimestre de 2008) y la ACP Journal Club (entre 1991 y 2008). La selección no se limitó por idioma original.

#### Resultados

La búsqueda inicial arrojó 564 resultados. Se eliminaron 529 luego de la primera evaluación. Los restantes 35 artículos fueron analizados para determinar su elegibilidad: 9 cumplían con los criterios propuestos y se incluyeron en la revisión sistemática; los otros 26 se excluyeron durante la revisión del texto completo.

Un estudio preliminar con pocos pacientes formaba parte de otro más amplio del mismo grupo de investigadores, por lo que se incluyó este último; otro grupo de investigadores tenía 4 estudios publicados con datos superpuestos, por lo que se incluyó solo el más amplio. La concordancia interobservador para la elegibilidad de los trabajos fue adecuada. Los autores pudieron contactar a algún investigador para confirmar datos faltantes en el caso de 7 de los 9 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad. En

los 2 casos restantes, se les remitió el resumen de los datos del estudio a los investigadores respectivos, y se les solicitó que se comunicaran en caso de discrepancia.

Todos los estudios eran de cohorte y prospectivos. El promedio de edad de los pacientes oscilaba entre 57 y 74 años. De los 9 trabajos, 8 incluyeron cirugías electivas y el noveno, cirugías de urgencia. Dos estudios incluyeron solo cirugías vasculares; estas constituyeron la mayoría en otros 3 estudios.

Las determinaciones del nivel preoperatorio de BNP se habían realizado entre 21 días antes de la cirugía e inmediatamente antes de ésta. En 5 de los 9 estudios se midió la concentración del NT-proBNP. El umbral definido varió entre 40 y 189 pg/ml para el BNP y entre 201 y 533 pg/ml para el NT-proBNP. El análisis conjunto de los datos demostró que la proporción de pacientes con niveles elevados de BNP era de 24.8% (intervalo de confianza [IC] 95%: 20.1 a 30.4%;  $I^2 = 89\%$ ).

La concordancia interobservador para varios de los criterios de validez del estudio evaluados fue muy buena. En cuanto al sesgo de selección, quienes recogían los datos y los que evaluaban los resultados lo hicieron a ciego en la mayoría de los estudios. Salvo un caso, los trabajos definieron explícitamente los criterios usados para evaluar los resultados. No hubo pérdida de pacientes en los seguimientos. En la mayoría de los trabajos analizados existía el riesgo de sobreajuste del modelo, porque la cantidad de eventos por variable incluida en los análisis multivariados era  $< 10$ , un umbral mínimo establecido en los estudios de simulación.

Todas las asociaciones se generaron mediante análisis de regresión logística multivariado. Los 9 estudios evaluados incluyeron 3 281 pacientes en total, de los que 314 experimentaron una complicación cardiovascular perioperatoria. En todos los estudios los niveles preoperatorios elevados de BNP o NT-proBNP resultaron predictores independientes de eventos cardiovasculares dentro de los 30 días de la cirugía. En 3 trabajos se realizaron ajustes por la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), y aun así la asociación fue significativa. Esto sugiere que las determinaciones preoperatorias de BNP aportan información pronóstica independiente de la FEVI.

Se obtuvieron datos de los eventos ocurridos en los 30 días posteriores a la cirugía no cardíaca en los 9 estudios. En 8, el criterio de valoración primario fue de tipo compuesto y comprendió la muerte, la muerte cardíaca y el IAM no fatal; en el restante, el criterio de valoración primario fue la aparición de fibrilación auricular. Se consideró que este último criterio de valoración tenía un valor pronóstico diferente del compuesto (de acuerdo con los autores, no conllevaba un riesgo inmediato de muerte), por lo que no se incluyó en el análisis conjunto. Otro trabajo incluyó en la definición de lesión miocárdica la aparición de cambios significativos en el electrocardiograma posoperatorio; debido a las dudas acerca de la disparidad en cuanto al valor pronóstico de este evento, este estudio tampoco se incluyó en el análisis global.

Los resultados del análisis conjunto revelaron que un nivel preoperatorio elevado de BNP es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares a los 30 días (*odds ratio* [OR]: 19.3, IC 95%: 8.5 a 43.7). Los autores advierten, sin embargo, que se observó una heterogeneidad moderada entre los resultados de los estudios, que no pudo ser explicada por sus hipótesis a priori (por ej.: tipo de BNP, tipo de cirugía, cegamiento de recolectores de datos y de evaluadores, cantidad de predictores conocidos ajustados).

La determinación preoperatoria del BNP resultó un predictor independiente del riesgo de eventos cardiovasculares perioperatorios en los estudios que

consideraron sólo la muerte, la muerte cardiovascular o el IAM (OR: 44.2, IC 95%: 7.6 a 257,  $I^2 = 51.6\%$ ) y también en los que consideraron otros resultados (OR: 14.7, IC 95%: 5.738.2,  $I^2 = 62.2\%$ ). El valor de  $p$  para la interacción fue de 0.28.

## Discusión

En opinión de los autores, este metanálisis sugiere que la determinación preoperatoria del nivel de BNP mejora la evaluación del riesgo de los pacientes que serán sometidos a cirugías no cardíacas. Un nivel elevado de BNP resultó ser un predictor poderoso de resultados cardiovasculares adversos a los 30 días, independientemente de los factores de riesgo convencionales. Sin embargo, también señalan un grado moderado de heterogeneidad que no pudo ser explicado y que debilita los hallazgos.

Como ventajas del trabajo, los autores destacan la extensa búsqueda realizada, la definición previa de los criterios de elegibilidad, la condensación de datos y la alta concordancia observada, además de la obtención de datos a partir de los investigadores de 7 de los 9 estudios analizados.

Como limitaciones reconocen que la mayoría de los trabajos incluyeron demasiadas variables en los análisis multivariados, lo que pudo haber generado modelos poco confiables. Muchos estudios no evaluaron los mismos resultados y hubo un alto grado de heterogeneidad no explicado. Sin embargo, los OR individuales fueron estadísticamente significativos, lo que indica que dicha heterogeneidad fue sólo cuantitativa. La relación entre los niveles elevados de BNP y los eventos cardiovasculares es fuerte, tanto para los casos de mortalidad global, muerte cardiovascular o IAM como para los otros eventos analizados.

El hecho de que los resultados se expresasen como OR ajustados en lugar de *likelihood ratios* ajustados, junto con los amplios IC en relación con el análisis de datos conjuntos (por ej.: OR: 44.2%; IC 95%: 7.6 a 257 para los eventos de muerte, muerte cardiovascular o IAM), resaltan la necesidad de más investigación para respaldar el uso del nivel de BNP preoperatorio en la evaluación del riesgo perioperatorio.

Los autores destacan que la revisión aquí presentada, a diferencia de otra anterior, analizó conjuntamente los OR ajustados, lo que ellos consideran fundamental dado que el costo asociado a la determinación del nivel de BNP sólo se justifica en el caso de establecerse como un predictor independiente de los factores de riesgo clínicos ya conocidos.

Los autores creen que la capacidad del nivel de BNP para predecir la evolución de los pacientes en el período perioperatorio se relaciona con su gran sensibilidad respecto de los cambios en la función ventricular, tanto sistólica como diastólica. Así, los niveles más altos se encuentran en los pacientes con FEVI más deteriorada. Algunos informes recientes también sugieren que los niveles de BNP se asocian con la presencia de EC y su gravedad en sujetos con enfermedad crónica estable.

Dada la diferencia en los valores utilizados como umbral para definir la condición de BNP elevado, no fue posible determinar cuál sería el más adecuado, señalan los expertos. Agregan que ello requiere una evaluación que involucre mayor cantidad de pacientes sometidos a una mayor variedad de procedimientos quirúrgicos. Por tal motivo, los autores llevaban a cabo en el momento de la redacción del trabajo un subanálisis del estudio *Vascular event In noncardiac Surgery patients cohort evaluation* (VISION) con 10 000 pacientes. Según estiman los autores, ese estudio les permitirá establecer si niveles elevados de BNP o NT-proBNP predicen mayor riesgo de complicaciones vasculares en los primeros 30 días de la cirugía, y si existen uno o más valores umbrales válidos en este sentido.

## Conclusiones

Mediante esta revisión y metanálisis los autores pudieron establecer que un nivel preoperatorio alto de BNP o NT-proBNP constituye un predictor poderoso e independiente de eventos cardiovasculares en los primeros 30 días luego de cirugías no cardíacas. Su determinación sería relativamente económica y rápida, sostienen los expertos. Por otra parte, los resultados del ensayo VISION ayudarán a definir el valor de esta medición en un amplio estudio de cohorte, con una potencia estadística adecuada.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110800](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110800)

## 2 - El Papel de la Dosis de Carga de Clopidogrel en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST Sometidos a Angioplastia Primaria

Dangas G, Mehran R, Stone G y colaboradores

Columbia University Medical Center, Nueva York, EE.UU.

[Role of Clopidogrel Loading Dose in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty]

Journal of the American College of Cardiology

54(15):1438-1446, Oct 2009

*La dosis de carga de 600 mg de clopidogrel previa a un procedimiento invasivo de emergencia ante un infarto agudo de miocardio ha probado su eficacia y su adecuado perfil de seguridad.*

Los pacientes sometidos a angioplastia transluminal coronaria tienen un alto riesgo de presentar eventos isquémicos sin una adecuada inhibición plaquetaria. En estudios previos se ha evaluado el papel de una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg en sujetos con angina estable o con infartos sin elevación del segmento ST, y se apreció una antiagregación plaquetaria más efectiva que con 300 mg de la misma droga. La asociación de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg y aspirina también resultó eficaz en pacientes con infarto de miocardio tratados con fibrinolíticos. Sin embargo, no se ha estudiado aún el efecto de la dosis de carga en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a angioplastia primaria.

En el contexto del estudio *Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI)*, los autores evaluaron la eficacia a 30 días de una dosis de carga de 600 mg frente a una de 300 mg de clopidogrel.

### Pacientes y métodos

El estudio HORIZONS-AMI fue prospectivo, multicéntrico y aleatorizado e incluyó 3 602 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) tratados con angioplastia primaria. A su ingreso a la sala de emergencias, los enfermos fueron asignados a recibir anticoagulación con heparina no fraccionada y un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa o bivalirudina como monoterapia. Luego del procedimiento endovascular, los sujetos que así lo requerían recibían *stents*, ya sea liberadores de paclitaxel o metálicos simples.

Las dosis de carga de tienopiridinas utilizadas antes del procedimiento invasivo fueron de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, o de 500 mg de ticlopidina en el caso de alergia

al clopidogrel. Posteriormente, a los pacientes se les indicó 75 mg/día de clopidogrel en forma crónica.

Para el análisis de la morbimortalidad se contempló la combinación de los eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM), que incluyeron la muerte por cualquier causa, el accidente cerebrovascular, el reinfarto y la necesidad de revascularización no planeada, por isquemia, junto con cualquier episodio de hemorragia mayor. Los eventos adversos globales fueron definidos como la presencia de EACM o de una hemorragia mayor no relacionada con un *bypass* coronario.

Para el análisis estadístico, las variables continuas se expresaron como medianas y rangos entre los percentilos 25 y 75, y se compararon con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables categóricas se compararon por medio de la prueba de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para establecer los factores predictivos de EACM a los 30 días y las correlaciones entre los distintos factores se empleó el modelo de Cox, contemplando un nivel de significación de  $p = 0.01$  para cada variable. Los factores evaluados fueron edad, sexo femenino, talla, peso, hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes, antecedentes familiares de enfermedad coronaria en edad temprana, antecedentes personales de infarto, angioplastia, *bypass*, angina, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, clase funcional Killip 1 basal, trombocitopenia, anemia, depuración de creatinina, número de vasos afectados, grado de flujo TIMI inicial, diámetro más estrecho de la estenosis, uso de heparina antes de la aleatorización, medicación utilizada en los 5 días previos al evento, rama asignada en el estudio (bivalirudina o heparina con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa), y la asignación a 300 mg o a 600 mg de clopidogrel.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y con un nivel de significación de 0.05.

### Resultados

Del total de pacientes incluidos, los sujetos evaluables para este trabajo fueron 3 311, de los cuales 1 153 recibieron una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg y los restantes 600 mg antes del cateterismo cardíaco. Las características basales de ambos grupos fueron semejantes, excepto que en el grupo con 600 mg de clopidogrel hubo mayor prevalencia de fumadores y de clase funcional Killip 1, así como índices de depuración de creatinina más altos y menores recuentos de plaquetas. Además, los enfermos de este grupo tuvieron en mayor porcentaje abordaje femoral y requirieron dispositivos de cierre en una proporción mayor; asimismo, fue menos probable el acceso venoso central y el uso de balón de contrapulsación intraaórtico.

El grupo tratado con 600 mg de clopidogrel presentó a 30 días menores tasas de mortalidad, de reinfartos, de EACM y de hemorragias mayores no relacionadas con el *bypass* coronario que la población que recibió 300 mg de dicho fármaco. Entre los enfermos que requirieron *stents* hubo una incidencia significativamente menor de trombosis del dispositivo en el grupo tratado con 600 mg de clopidogrel en comparación con el de 300 mg (1.7% contra 2.8%;  $p = 0.04$ ).

Los eventos adversos tendieron a ser menos frecuentes en el grupo tratado con 600 mg que en el de 300 mg de clopidogrel, independientemente de la asignación inicial dentro del ensayo (bivalirudina o heparina con inhibidores de



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

la glucoproteína IIb/IIIa). No se observó ninguna interacción significativa entre la rama de asignación inicial y las distintas dosis de carga de clopidogrel.

En el análisis multivariado se estableció que la dosis de carga de clopidogrel de 600 mg se relacionó con menor incidencia de EACM a los 30 días (*hazard ratio* 0.72; intervalo de confianza del 95% 0.28-0.6;  $p = 0.04$ ), pero no incidió sobre las hemorragias mayores. Al analizar 1 127 pares de pacientes de ambas ramas, los resultados fueron similares a los obtenidos con la cohorte completa: la dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, más que la de 300 mg, fue un factor predictivo independiente de EACM a los 30 días.

### Discusión y conclusiones

Los resultados más destacados de este estudio a gran escala para investigar el efecto de dos dosis distintas de clopidogrel en pacientes con IAMEST sometidos a angioplastia primaria fueron que la dosis de carga de 600 mg comparada con la de 300 mg se asoció con menores tasas de mortalidad, reinfarto y trombosis del *stent* a los 30 días, y que no se relacionó con un aumento de la incidencia de hemorragias mayores o trombocitopenia.

Las dosis estándar de clopidogrel que se utilizan para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos son una dosis de carga de 300 mg seguida por una de mantenimiento de 75 mg/día; esto resulta en una antiagregación plaquetaria del 30% al 40%, con un pico de acción a las 4 a 6 horas. Al duplicar la dosis de carga se consigue una mayor inhibición de la actividad plaquetaria (> 40%) con un menor lapso hasta el comienzo de acción de la droga. Por otra parte, esta dosis permite reducir la incidencia de falta de respuesta al clopidogrel. Sin embargo, existen controversias acerca del empleo de 600 mg de clopidogrel como dosis de carga en el contexto del infarto agudo de miocardio. En este estudio se demostró que su empleo es útil en pacientes con IAMEST, los que deben someterse a cateterismo cardíaco dentro de los primeros 90 minutos de admisión. En esta población, la administración de 600 mg de clopidogrel se asoció con menor incidencia de EACM a los 30 días y con menores tasas de mortalidad, reinfarto y trombosis del dispositivo endovascular. Por otra parte, no se vinculó con aumento de la incidencia de hemorragias, e incluso se observó una tendencia a menores complicaciones hemorrágicas con la dosis más alta de clopidogrel, aunque este dato no alcanzó niveles de significación estadística. Los autores señalan que la más elevada frecuencia de hemorragias en el grupo tratado con 300 mg de clopidogrel podría deberse a un mayor empleo de balón de contrapulsación intraaórtico y de accesos venosos centrales.

Los beneficios de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel se observaron en las dos ramas principales del presente estudio clínico (bivalirudina o heparina no fraccionada con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa). En trabajos previos se ha comprobado que la administración de dosis > 300 mg de clopidogrel en pacientes tratados con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa aumenta la inhibición y reduce la reactividad plaquetaria, a la vez que acorta los tiempos de antiagregación, mientras que en sujetos tratados con heparina no fraccionada se observa una potente inhibición de la activación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina en un lapso de 2 a 3 horas, efecto que persiste durante 48 horas. Aún no se ha estudiado la interacción entre el clopidogrel y la bivalirudina.

En esta investigación, los efectos beneficiosos de la bivalirudina comparados con la asociación de heparina no fraccionada e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa fueron independientes de la dosis de clopidogrel utilizada, si bien se observaron menores tasas globales de eventos adversos en el grupo tratado con dosis de 600 mg. Sin embargo, tomando en cuenta que el efecto como antiagregante plaquetario no se alcanza hasta las 2 h de la administración de la droga y que el cateterismo se realiza, en promedio, dentro de los 90 minutos de la admisión, los autores postulan que el empleo de fármacos antiagregantes plaquetarios con mayor velocidad de acción podría aportar grandes beneficios clínicos. Entre ellos se encuentra el prasugrel, de la familia de las tienopiridinas, que presenta un rápido comienzo de acción y una potencia superior al clopidogrel, ya que permite una inhibición de la agregación plaquetaria > 80%. De hecho, se han obtenido mejores resultados mediante el empleo de este fármaco comparado con una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel. Aún no se han realizado ensayos clínicos para probar la eficacia de 60 mg de prasugrel frente a 600 mg de clopidogrel en pacientes con IAMEST sometidos a angioplastia primaria, señalan los autores, pero los resultados del presente estudio indican que tanto la dosis como la administración temprana de tienopiridinas tienen su impacto en la evolución clínica y en la morbimortalidad de los pacientes.

Los investigadores concluyen que la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en sujetos con IAMEST sometidos a angioplastia primaria se asoció con menores tasas de mortalidad, reinfarto, trombosis de *stent* y EACM, sin aumento de la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores. Por último, los expertos señalan que estos datos indicarían que ésta es la dosis de elección antes de realizar un procedimiento invasivo de emergencia en un síndrome coronario agudo, dada su probada eficacia y su perfil de seguridad.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/110806](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/110806)

### 3 - Prevención de la Endocarditis Infecciosa: Normativas de la American Heart Association

*Wilson W, Taubert K, Durack D y colaboradores*

American Heart Association, EE.UU.

[*Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines from the American Heart Association*]

*Circulation* 1736-1754, Oct 2007

*De acuerdo con los datos disponibles, se presenta una actualización de las normativas vigentes para la profilaxis de la endocarditis infecciosa, la cual aún se asocia con elevada morbimortalidad.*

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad de baja prevalencia pero que aún se asocia con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, pese a los avances en el diagnóstico y el tratamiento antibiótico y quirúrgico. Desde la publicación de las normativas de la *American Heart Association* (AHA) en 1997 acerca de la prevención de la EI, numerosas sociedades científicas y expertos en la materia han cuestionado la eficacia de las medidas de profilaxis destinadas a los individuos que requerían un procedimiento dentario, genitourinario o gastrointestinal. En esta revisión, se presentan las actualizaciones de las recomendaciones de la AHA llevadas a cabo en 2007.

### Fundamentos de la revisión

Si bien la AHA ha publicado sugerencias para la profilaxis de la EI desde 1955, los fundamentos de estas normativas han sido en general las recomendaciones de expertos, la experiencia clínica, los estudios de casos y controles o los ensayos descriptivos. Entre las circunstancias que motivaron esta actualización, los autores recuerdan que la prevención es una alternativa de elección en comparación con el tratamiento de la EI establecida, debido a la morbimortalidad asociada con esta infección. Del mismo modo, enfatizan que la bacteriemia vinculada con la EI y atribuida a procedimientos invasivos odontológicos, genitourinarios o gastrointestinales puede prevenirse de forma eficaz con el uso de antimicrobianos. Asimismo, hacen hincapié en que los beneficios asociados con la profilaxis antibiótica superan a los eventuales riesgos de la administración de antimicrobianos. Por otra parte, agregan que las normativas anteriores eran complejas y contenían algunos parámetros ambiguos, los cuales se relacionaban con dificultades en la interpretación.

Dado que no se dispone de estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados y a doble ciego para el análisis de la eficacia de la profilaxis con antibióticos en la EI, el comité de expertos de la AHA ha propuesto que las normativas deben fundamentarse en los datos científicos disponibles.

### Patogénesis de la EI

La EI es el resultado de la interacción entre los patógenos circulantes y la matriz molecular y plaquetaria en las áreas de lesiones del endotelio vascular. Muchas de las manifestaciones de la enfermedad pueden atribuirse a la respuesta inmunitaria del hospedero.

La fisiopatología de la EI se origina con la formación de trombos inflamatorios no bacterianos en la superficie de una válvula cardíaca o del endotelio lesionado, con posterior adhesión de las bacterias circulantes en el torrente sanguíneo que proliferan en el interior del trombo. El endotelio puede dañarse como consecuencia del flujo turbulento vinculado con afecciones cardíacas congénitas o adquiridas, así como por el pasaje de sangre de cámaras de alta presión a otras de baja presión a través de orificios estenóticos. Estas situaciones se asocian con el depósito de plaquetas y fibrina, con formación de un trombo no bacteriano.

Las mucosas del organismo se caracterizan por la presencia de microflora. Los traumatismos en estas mucosas se relacionan con bacteriemia transitoria, como ocurre con la presencia en la circulación de los estreptococos del grupo *viridans* (EGCV) después de un procedimiento odontológico. La frecuencia y la intensidad de estos episodios se vinculan con las características y la magnitud del traumatismo y la densidad de la microflora, entre otros. Distintos componentes de la superficie bacteriana se comportan como adhesinas, como ocurre con la proteína FimA de los ECGV o con algunas moléculas de la membrana celular de los estafilococos, que pueden interactuar tanto con la matriz extracelular del hospedero como conformar *biofilms* sobre la superficie de dispositivos médicos implantados.

Los microorganismos adheridos a los trombos estimulan el depósito de fibrina y de plaquetas, tras lo cual se multiplican en forma rápida en el interior de las vegetaciones. Se estima que más del 90% de las bacterias incluidas en las vegetaciones maduras se encuentran inactivas desde el punto de vista metabólico, por lo cual la eficacia terapéutica de los antibióticos es menor.

### Profilaxis de la EI

En la mayor parte de los estudios publicados se ha destacado el uso preventivo de antibióticos para evitar la EI

después de un procedimiento odontológico en los pacientes de riesgo. Entre los factores analizados se mencionan los relacionados con la bacteriemia (frecuencia, naturaleza, magnitud, duración), la higiene dental, la administración de antimicrobianos y la comparación entre la bacteriemia inducida por los procedimientos dentarios o por las actividades de la vida cotidiana. En este sentido, los expertos recuerdan que el cepillado o el uso de hilo dental se asocian con una prevalencia de bacteriemia transitoria de hasta el 20% al 68%, mientras que se han identificado más de 700 especies entre los componentes de la microflora normal de la cavidad oral. Cerca del 30% de la flora gingival está constituida por ECGV. Por otra parte, si bien se desconoce el inóculo bacteriano necesario para la producción de una EI, el número de gérmenes observado en el torrente sanguíneo después de un procedimiento dentario o de las actividades es en general bajo. Asimismo, no se ha definido la importancia de la duración de la bacteriemia en el riesgo de progresión a la EI. A pesar de que en las normativas anteriores se ha propuesto la administración de profilaxis a aquellos sujetos en los cuales se presumía un mayor riesgo de sangrado durante un procedimiento dentario, se reconoce que no se dispone de datos que indiquen que la hemorragia es un factor predictivo de bacteriemia. Además, se dispone de datos acerca de la duración de las bacteriemias asociadas con una extracción dentaria única, pero el cálculo de la incidencia de las bacteriemias como consecuencia de las actividades diarias es sólo una estimación imprecisa. En este contexto, se discute la eficacia de los antibióticos para reducir la frecuencia, la magnitud y la duración de la presencia de bacterias circulantes asociada con los procedimientos odontológicos. Toda la información disponible procede de estudios retrospectivos o de ensayos prospectivos de casos y controles. De este modo, resulta difícil la interpretación adecuada de los resultados de la eficacia de la profilaxis para la EI en sujetos sometidos a procedimientos odontológicos. Por otra parte, no se conoce el riesgo absoluto de EI que puede atribuirse a una de estas maniobras.

En otro orden, los datos acerca de los efectos adversos relacionados con la profilaxis se fundamentan en estudios retrospectivos o en casuísticas, por lo cual los cálculos vinculados con la incidencia y la magnitud son sólo estimativos. Los expertos sostienen que la mayor parte de los episodios de bacteriemia asociados con la flora oral y la EI se atribuyen a actividades cotidianas, como la masticación de alimentos, el cepillado dental o el uso de escarbadiantes, si bien admiten que las enfermedades dentales incrementan el riesgo de bacteriemia en estas circunstancias.

En cuanto a los factores predisponentes relacionados con el miocardio, se hace hincapié en las valvulopatías reumáticas y el prolapso de la válvula mitral. Los investigadores enfatizan que ciertas condiciones clínicas y antecedentes personales se asocian con riesgo elevado de EI, entre las que destacan la presencia de válvulas cardíacas protésicas o bien de materiales sintéticos utilizados para la reparación cardíaca quirúrgica; el antecedente de una EI previa; la aparición de valvulopatías en pacientes con trasplante cardíaco; y algunas cardiopatías congénitas, como las formas cianóticas sin reparación quirúrgica o con defectos residuales posoperatorios.

### Consideraciones generales y conclusiones

De acuerdo con la revisión de estas normativas se propone que todos los pacientes con condiciones de riesgo elevado de EI reciban profilaxis con una dosis única de antibióticos previa a todo procedimiento odontológico en el cual ocurra ya sea la manipulación de tejidos gingivales o de la región periapical de las piezas dentarias, o bien la perforación de la mucosa oral. En consecuencia, no se recomienda la profilaxis ante la

administración de anestesia local sobre tejidos no infectados, la realización de radiografías, la colocación o el ajuste de prótesis o frenillos removibles o la hemorragia por traumatismos labiales o de la mucosa oral. La profilaxis consiste en la administración de 2 g de amoxicilina por vía oral en los adultos o de 50 mg/kg en los niños. Esta indicación puede reemplazarse por su dosis equivalente de ampicilina por vía parenteral en individuos que no pueden recibir antibióticos por vía oral, o por el uso de cefalexina, clindamicina, azitromicina o claritromicina en sujetos alérgicos.

Estos mismos esquemas de profilaxis pueden indicarse a los enfermos de alto riesgo en forma previa a la realización de una incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, aunque no se prescriben en caso de una broncoscopia en la cual no se realizarán procedimientos invasivos. En sujetos con infecciones establecidas se indica el tratamiento de estos procesos con la inclusión de antibióticos con actividad sobre los ECGV. De la misma manera, ante la necesidad de procedimientos quirúrgicos sobre la piel o el tejido musculoesquelético infectado, se recomienda el tratamiento con esquemas terapéuticos amplios que contemplen a los estafilococos como agentes etiológicos.

En relación con los procedimientos genitourinarios o gastrointestinales, no se propone el uso de profilaxis con antibióticos, como contrapartida de lo recomendada en las normativas de 1997. Los expertos aseguran que no se ha demostrado una asociación entre estas maniobras y la aparición de EI. Por otra parte, la creciente resistencia a los antibióticos observada en distintas cepas de enterococos agrega más incertidumbre acerca de la eficacia de la profilaxis en este grupo de pacientes.

En los enfermos que ya reciben antibióticos se propone elegir para la profilaxis un fármaco de una familia diferente a la utilizada en el tratamiento de la infección subyacente. En otro orden, se recuerda evitar el uso de antibióticos intramusculares en los pacientes con tratamiento anticoagulante y se enfatiza la necesidad de la profilaxis antibiótica preoperatoria en las cirugías cardíacas en las que se implantarán válvulas protésicas o material quirúrgico intracardíaco.

En este contexto, los investigadores concluyen remarcando la necesidad de contar con estudios prospectivos de adecuado diseño, así como ensayos de casos y controles, como fuente de futuros datos para las próximas revisiones de la AHA en relación con la prevención de la EI.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112169](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112169)

#### 4 - La Proteína C-Reactiva Mejora la Predicción del Riesgo en Pacientes con Síndromes Coronarios Agudos

Schiele F, Meneveau N, Bassand J y colaboradores

Université de Franche-Comté, Besançon, Francia

[C-Reactive Protein Improves Risk Prediction in Patients with Acute Coronary Syndromes]

European Heart Journal 31:290-297, 2010

*El puntaje de GRACE permite predecir el riesgo de mortalidad en los pacientes con un síndrome coronario agudo. Al agregarle el nivel de proteína C-reactiva se puede alcanzar una mejor reclasificación.*

La proteína C-reactiva (PCR) está implicada en el proceso de aterosclerosis y, a su vez, es un importante predictor de

eventos clínicos en personas sanas. El valor de 2 mg/l es considerado el umbral para la predicción del riesgo cardiovascular, mientras que en los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA), el valor se eleva a más de 10 mg/l. Las directivas recomiendan la estratificación del riesgo mediante sistemas de puntuación validados, por ejemplo, el puntaje de *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE). Debido a que este último no considera a la PCR, los autores decidieron evaluar el valor pronóstico incremental de la PCR sobre el puntaje de riesgo de GRACE en la mortalidad a los 30 días de los pacientes con SCA.

#### Métodos

La población en estudio era parte de *Registre Franc Comtois des Syndromes Coronariens Aigus*, un registro prospectivo que incluye a todos los pacientes internados por SCA en 10 centros cardiológicos de Francia.

Los sujetos con un valor basal de PCR mayor que el tercer cuartil de la distribución de la proteína integraron el grupo de PCR elevada. Se registraron las variables del puntaje de GRACE prospectivamente, junto con datos demográficos, medicación y enfermedades previas, presentación clínica y el tratamiento durante la internación.

Las variables categóricas se presentaron como el número de casos (porcentajes), las variables continuas como la media (desvío estándar) si presentaban una distribución normal y como mediana (intercuartiles) si tenían una distribución no normal. La asociación entre las variables y la mortalidad se evaluó utilizando el método multivariado de regresión logística, sólo aquellas con un  $p < 0.05$  fueron consideradas para el modelo final. Para determinar el valor incremental del agregado de la PCR al modelo de GRACE, los autores compararon los cambios en la adecuación cuando se agregaron los valores altos de PCR.

#### Resultados

Durante los 18 meses que duró el estudio se evaluaron 1 901 pacientes con diagnóstico final de SCA. En la totalidad de la población el valor promedio de PCR no se distribuyó normalmente, el valor medio fue de 6.4 mg/l (2.4; 22) y los 395 sujetos con PCR > 22 mg/l conformaron el grupo con PCR alta. En este último grupo el valor promedio de PCR fue de 66 mg/l (38; 120).

#### Características basales, puntuación de riesgo y manejo del cuadro agudo

Los pacientes del grupo con PCR alta presentaron mayor número de comorbilidades y más factores de riesgo cardiovascular, junto con una mayor frecuencia de diabetes y disfunción renal en comparación con los sujetos de los cuartiles inferiores. Además, estos pacientes también presentaron más frecuentemente inestabilidad hemodinámica al ingreso, es decir, menor presión sistólica, menor frecuencia cardíaca y mayor puntuación de GRACE.

La mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor en el grupo con PCR alta (17.7 contra 4.9%,  $p < 0.001$ ).

#### Modelos logísticos de mortalidad con PCR y sin ella

Al realizar un análisis multivariado, los autores hallaron que la PCR es un factor independiente para predecir la mortalidad a los 30 días. La regresión logística demostró que esta relación persistió luego de realizar ajustes por la edad, las comorbilidades, el estado al ingreso y el tratamiento instaurado. Al combinar la PCR con el modelo de GRACE, los altos niveles de PCR permanecieron como un predictor de mortalidad independiente y, sin considerar el modelo, el *odds ratio* asociado con la PCR alta fue de 3.33 (1.82; 5.88) para la mortalidad a los 30 días.

Si ambos modelos, el puntaje de GRACE y la combinación de GRACE con la PCR, se aplicaran para identificar a los pacientes de riesgo extremadamente alto, la estimación del riesgo sería más lineal con el modelo combinado.

#### Reclasificación del riesgo

Los autores dividieron a la población en 4 grupos de diferente nivel de riesgo según la puntuación de GRACE: < 1, 1 a < 5, 5 a < 10 y  $\geq 10$ %. La mortalidad predicha promedio en estos grupos fue del 0.5%, 2.2%, 7.7% y 26.4%, respectivamente. Al agregarle la PCR estos grupos pudieron reclasificarse. La mortalidad a los 30 días fue comparable con los dos modelos predictivos: la reclasificación fue apropiada, es decir, cercana a la mortalidad real, en el 12.2% de la población total e inapropiada en el 5%.

#### Discusión

La información obtenida confirma que los valores altos de PCR al ingreso en pacientes con SCA son un marcador de riesgo y un predictor independiente de la mortalidad a los 30 días. Además, al combinar estos datos con el puntaje de GRACE, la capacidad discriminatoria del modelo mejoró y permitió una reclasificación en distintas categorías de riesgo en una proporción importante de pacientes.

Gracias a la información presentada en estudios anteriores, se sabe que los valores elevados tanto de troponina como de PCR permiten identificar a los sujetos con mayor riesgo de mortalidad a corto plazo, con un umbral para la PCR de 2 mg/l.

En el presente trabajo el grupo con PCR alta se definió mediante un valor de PCR > 22 mg/l. Los valores de corte tan altos se deben a que los pacientes estudiados presentaban SCA.

Al analizar sus resultados, los autores lograron confirmar que el 25% de los sujetos con PCR > 22 mg/l fueron, a su vez, los de mayor riesgo. Este grupo presentaba mayor edad, más comorbilidades, más enfermedades previas y peor estado hemodinámico y, destacan, que estos pacientes recibieron con menor frecuencia el tratamiento ajustado a las directivas. El análisis multivariado mostró que, descontando los factores de confusión, un valor alto de PCR fue un factor pronóstico de mortalidad independiente y relevante con un *odds ratio* de 3.3. Estos resultados indican que un valor tan alto de PCR en realidad representa un factor de mal pronóstico en vez de un simple indicador de alto riesgo o escaso tratamiento.

Otro hallazgo novedoso de los autores fue la capacidad de la PCR de mejorar el valor pronóstico del puntaje de GRACE. La débil correlación entre el puntaje de GRACE y la PCR demuestra que esta última agrega información independiente. La reclasificación del riesgo mostró que una proporción de pacientes fue mejor categorizada, y la reclasificación resultó adecuada en el 12.2% de la población.

Además, la combinación de un alto puntaje de GRACE junto con un nivel elevado de PCR puede alertar a los médicos sobre la importancia de la pronta iniciación del tratamiento con altas dosis de estatinas para alcanzar un nivel bajo de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y un valor disminuido de PCR.

Una de las limitaciones de la investigación fue que en el 21% de los pacientes no se contaba con los datos necesarios completos y conformaron la población no estudiada. Así, los autores podrían haber incurrido en un sesgo de selección. Por otro lado, el puntaje de riesgo de GRACE fue diseñado para estimar el riesgo de mortalidad hospitalaria o de insuficiencia cardíaca congestiva, no así la mortalidad a los 30 días. Finalmente, el agregado de una nueva variable a la puntuación de GRACE conlleva un aumento en la dificultad de aplicación y su uso podría verse desalentado.

#### Conclusión

Los autores concluyen que la PCR aumentada es un factor predictor de mortalidad modesto aunque independiente, incluso luego de realizar el ajuste por las comorbilidades, las condiciones hemodinámicas y el tratamiento. Para la estratificación de los pacientes con SCA, la integración de la PCR con el puntaje de riesgo de GRACE permitiría una mejor clasificación del riesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112172](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112172)

## 5 - Los Predictores de la Muerte Súbita Cardíaca Cambian Según el Tiempo Transcurrido Luego del Infarto de Miocardio: Resultados del Estudio VALIANT

Piccini J, Zhang M, Velazquez E y colaboradores

Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

[Predictors of Sudden Cardiac Death Change with Time after Myocardial Infarction: Results from the VALIANT Trial]

European Heart Journal 31:211-221, 2010

*Es importante determinar el riesgo de muerte súbita cardíaca luego de un infarto. Los autores encontraron la manera de hacerlo en los distintos tiempos luego del evento.*

A pesar de los múltiples avances en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, la muerte súbita cardíaca (MSC) es todavía una complicación letal del infarto agudo de miocardio (IAM). El riesgo de padecerla es aun mayor en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda. Según el estudio *VALsartan In Acute myocardial iNfarctiOn* (VALIANT) el riesgo de MSC se modifica con el tiempo y es máximo en los primeros 30 días posteriores al IAM. No obstante estas observaciones, los estudios prospectivos y retrospectivos sobre cardiodesfibriladores implantables no demostraron una reducción de la mortalidad por cualquier causa en el primer mes luego del IAM. Así, los autores destacan que se necesitan nuevas técnicas para estratificar el riesgo y, además, comprender mejor los factores que contribuyen a la MSC y su relación temporal con el IAM, especialmente en sujetos con insuficiencia cardíaca.

Un mejor entendimiento de los distintos predictores en función del tiempo permitirá estratificar el riesgo y prevenir la MSC. Por lo tanto, los autores realizaron un estudio retrospectivo de la MSC en el estudio VALIANT utilizando el período de seguimiento luego de un IAM con el fin de identificar a los predictores de MSC en función del tiempo.

#### Métodos

El VALIANT fue un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado que evaluó el tratamiento con valsartán, captopril o ambos en 14 703 pacientes con IAM complicado con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección  $\leq 40\%$ ) o ambos. Luego de aplicar los criterios de exclusión, se enrolaron un total de 11 256 pacientes.

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

El criterio principal de valoración primario fue la MSC, incluida aquella con reanimación. En este último caso, los autores incluyeron a los sujetos en el análisis subsiguiente. Se definió la MSC como aquella muerte que ocurre de repente y de manera inesperada en un paciente clínicamente estable. Las muertes que fueron precedidas por insuficiencia cardíaca o IAM se definieron como muertes cardiovasculares no súbitas. Por último, los investigadores definieron la muerte súbita con reanimación como todo paro cardíaco del cual el paciente fue rescatado con éxito y que conservó la función cognitiva inicial.

Se utilizaron 63 variables para elaborar los modelos y éstas incluyeron las características clínicas, demográficas e históricas basales, durante la internación por el IAM y en cada período de seguimiento subsiguiente.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se estimó en 11 256 pacientes mediante ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica o ventriculografía contrastada.

Para comparar las características basales de acuerdo al resultado (muerte súbita con reanimación, MSC, ambas o ninguna) se utilizaron las pruebas de chi cuadrado o de Kruskal-Wallis para las variables categóricas y para las continuas, respectivamente.

Para identificar los factores de riesgo de MSC o muerte súbita con reanimación en distintos momentos, los autores emplearon el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este enfoque se usó para estimar la probabilidad de un evento antes de la próxima consulta o en el largo plazo.

Específicamente, se analizaron cuatro períodos: internación inicial, alta a los 30 días, 30 días a 6 meses y 6 meses a 3 años. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Resultados

Luego de 3 años de seguimiento la incidencia acumulada de MSC fue del 8.6% ( $n = 965$ ). Los pacientes que presentaron MSC eran mayores (69 contra 65 años,  $p < 0.0001$ ) y más propensos a tener antecedentes de diabetes (29% contra 22%,  $p < 0.0001$ ) e IAM previo (44% contra 27%,  $p < 0.0001$ ) que los restantes. De acuerdo a lo esperado por los autores, los sujetos con un paro cardíaco reanimado y MSC tenían una FEVI inferior que aquellos sin MSC.

Para determinar los factores asociados con la muerte súbita cardíaca en diferentes etapas luego del infarto la estrategia utilizada consistió en identificar los predictores con la supervivencia libre de MSC hasta el próximo control. La baja depuración de creatinina y la frecuencia cardíaca elevada fueron fuertes predictores de MSC antes del alta. Durante los primeros 30 días de seguimiento, una frecuencia cardíaca basal alta, una baja FEVI basal en aquellos pacientes con  $FEVI < 40\%$  y la fibrilación auricular posinfarto se asociaron fuertemente con la aparición de MSC.

La depuración de creatinina en la aleatorización fue un fuerte predictor de MSC al alta, a los 30 días y a los 6 meses, pero no así durante el seguimiento a largo plazo. Por el contrario, la fibrilación auricular posinfarto se asoció con un riesgo aumentado de MSC durante la internación inicial ( $p = 0.0017$ ) que se mantuvo durante todo el período de seguimiento hasta los 3 años posteriores al IAM ( $p = 0.0007$ ).

Aparte de las variables basales descritas inicialmente, la presencia de insuficiencia cardíaca, el IAM recurrente y la reinternación por cualquier causa durante los primeros 30 días de seguimiento se asociaron significativamente con la presencia de MSC. Los eventos clínicos recurrentes y una alta frecuencia cardíaca en el seguimiento se relacionaron en

forma persistente con la MSC entre los 6 meses y los 3 años. Por el contrario, los autores hallaron que la revascularización durante el seguimiento, incluida la intervención coronaria percutánea primaria por un IAM, aquella ocurrida durante el seguimiento y la cirugía de revascularización miocárdica se asociaron con una disminución del riesgo de MSC. Sin embargo, de manera paradójica, la cirugía de revascularización miocárdica dentro de los primeros 30 días se relacionó con un riesgo aumentado de MSC (riesgo relativo 2.30).

Una FEVI más alta en pacientes con  $FEVI \geq 40\%$ , es decir 50% contra 45%, no se asoció con la supervivencia libre de MSC en ningún momento de evaluación. No obstante, una mayor FEVI en aquellos sujetos con  $FEVI < 40\%$ , es decir 35% contra 30%, se relacionó con una disminución del riesgo de MSC.

En el seguimiento a largo plazo un antecedente de IAM, agregado al IAM índice, se asoció fuertemente con la presencia de MSC (riesgo relativo 1.70). El grado de necrosis miocárdica, según lo reflejado por el valor pico de creatina quinasa, no se vinculó con un riesgo aumentado de MSC en ningún momento ( $p = 0.5$ ).

Por definición, la reinternación y el intervalo de desarrollo de la insuficiencia cardíaca no se hallaron disponibles para el período correspondiente a la internación. Por ejemplo, los valores predictivos de la depuración basal de creatinina y de la fibrilación auricular posinfarto se diluyeron con el tiempo, a diferencia del valor de la FEVI que se mantuvo constante.

## Discusión

Los modelos predictores de MSC desarrollados en el trabajo son dependientes del tiempo y se encuentran ampliamente disponibles durante el seguimiento. Los autores hallaron, en primer lugar, que los predictores de MSC cambian con el transcurso del tiempo. Segundo, que además de una  $FEVI < 40\%$ , la frecuencia cardíaca elevada, la fibrilación auricular posinfarto y una depuración de creatinina reducida son predictores significativos de MSC. Tercero, que los eventos cardiovasculares recurrentes, la  $FEVI < 40\%$  y el IAM previo explican el mayor riesgo de MSC en el seguimiento a largo plazo. Finalmente, que las características clínicas basales explican una cantidad limitada de MSC en el seguimiento a largo plazo ( $< 6$  meses).

Los factores de riesgo fuertemente asociados con la MSC difirieron según el período de seguimiento. Mientras que la depuración de creatinina y la frecuencia cardíaca basales se asociaron fuertemente con la MSC durante la internación, los eventos cardiovasculares recurrentes (insuficiencia cardíaca, IAM y reinternación) y una FEVI basal  $< 40\%$  se asociaron con la aparición de MSC luego del alta. La contribución de los factores de riesgo basales explicó muy poco de la varianza del modelo a los 6 meses.

Mientras que la incidencia acumulativa de MSC es máxima en los sujetos con una FEVI posinfarto  $\leq 30\%$ , los autores demostraron que la incidencia de MSC es mayor en los pacientes con una  $FEVI \geq 40\%$  en los primeros 30 días siguientes al IAM cuando se los comparó con aquellos con una  $FEVI \leq 30\%$  a los 90 días. En su análisis, la fortaleza de la asociación entre la FEVI y el tiempo de supervivencia libre de MSC fue mayor en el seguimiento a largo plazo ( $> 6$  meses). Aclaran que la frecuencia cardíaca y la depuración de creatinina explican la varianza de la MSC inmediatamente luego del IAM. Por último, destacan que la función ventricular izquierda sólo se asoció con la MSC en aquellos pacientes con una  $FEVI < 40\%$ .

En la población estudiada, una depuración de creatinina basal conservada se relacionó con una disminución del riesgo de MSC. Además, la depuración de la creatinina

explicó la mayoría de la correlación con la MSC en el período posinfarto inmediato. La fuerza de esta relación disminuyó con el tiempo, de tal manera que en el seguimiento a largo plazo la depuración basal de creatinina no se asoció con la aparición de MSC.

Dos importante modelos empleados para determinar el riesgo de MSC –MUSTT y MADIT II– se basaron en las características basales de los pacientes. Al realizar un seguimiento, los autores lograron incorporar los eventos clínicos subsiguientes y el estado funcional. Por lo tanto, una contribución es el agregado de los factores clínicos a los 30 días y a los 6 meses capaces de predecir el riesgo de MSC de manera accesible.

Por último, el modelo descrito puede identificar los factores de riesgo modificables como la frecuencia cardíaca (betabloqueantes), insuficiencia cardíaca progresiva (IAM de resincronización y bloqueo de la aldosterona) e IAM recurrente (estatinas y revascularización).

En el presente trabajo se pudo haber incurrido en un sesgo de selección, debido a que la población enrolada comprendió pacientes con alto riesgo de síndrome coronario agudo con baja FEVI o insuficiencia cardíaca sintomática. Además, es posible que hayan existido otros factores asociados con la MSC que no fueron considerados durante el estudio.

Otra limitación consistió en que muchas variables, como las mediciones repetidas de la FEVI, la depuración de creatinina y el ritmo cardíaco, no se hallaron disponibles durante el seguimiento.

### Conclusiones

Los autores concluyen que tanto la incidencia como los predictores de MSC cambian con el tiempo transcurrido luego del IAM. Con el tiempo, las características basales tienen cada vez menor valor predictivo y la información actualizada en el tiempo resulta más importante.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112174](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112174)

## 6 - Efectos del Candesartán Sobre la Hipertrofia y la Función del Ventrículo Izquierdo en la Miocardiopatía No Obstructiva

Penicka M, Gregor P, Krupicka J y colaboradores

University Hospital Královské Vinohrady; Na Homolce Hospital, Praga, República Checa

[The Effects of Candesartan on Left Ventricular Hypertrophy and Function in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy]

Journal of Molecular Diagnostics 11(1):35-41, Ene 2009

*El candesartán produce múltiples efectos beneficiosos en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva; entre ellos, la mejoría de la sintomatología y regresión de la hipertrofia.*

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca idiopática caracterizada por la hipertrofia ventricular de etiología desconocida y la alta incidencia de muerte súbita de causa cardíaca. Afecta principalmente a personas jóvenes. Su sintomatología y su pronóstico se hallan determinados por el grado de hipertrofia.

La hipertrofia ventricular remite con la inhibición del receptor de tipo 1 para angiotensina II (AT1-R) o la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Debido a

que está demostrado que los polimorfismos genéticos de la ECA y el AT1-R se asocian con la gravedad de la hipertrofia, la incidencia de fibrilación auricular y el riesgo de muerte súbita, los autores de este trabajo diseñaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para probar la seguridad y los efectos del candesartán (antagonista del AT1-R) en pacientes con MCH no obstructiva. Así, consideraron que el tratamiento prolongado con candesartán se asociaría con la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) y la mejoría de la función ventricular.

### Materiales y métodos

Para el estudio se incluyeron 24 pacientes (edad  $43 \pm 13$  años, 46% hombres) adultos (mayores de 18 años), genéticamente independientes, con MCH no obstructiva, fracción de eyección normal ( $\geq 60\%$ ) y ritmo sinusal que asistían a controles de rutina. La MCH se diagnosticó mediante estudios ecocardiográficos que mostraran un VI no dilatado, hipertrófico (espesor parietal mayor de 15 mm) en ausencia de otras causas conocidas de hipertrofia ventricular, hipertensión o valvulopatías. Se excluyeron los pacientes que presentaran MCH obstructiva (definida por un gradiente en reposo del tracto de salida del VI mayor o igual a 30 mm Hg o en el tracto de salida del ventrículo derecho mayor o igual a 15 mm Hg); fibrilación auricular; antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ECA o de los AT1-R; enfermedad coronaria; insuficiencia renal; hepatopatía o enfermedades graves, y mala ventana ecocardiográfica.

Al comienzo de la investigación se realizó un estudio genético de los pacientes. Los participantes fueron asignados al azar al grupo tratado con candesartán ( $n = 12$ ) o a placebo ( $n = 12$ ). La dosis inicial de la droga en estudio consistió en 8 mg diarios, luego se duplicó cada 2 semanas según fuera tolerada, con el objetivo de alcanzar los 32 mg por día. Mientras tuvo lugar el aumento de dosis los investigadores controlaron la presión arterial, el nivel de creatinina sérica, la potasemia y el gradiente de presión en el tracto de salida del VI. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, los pacientes fueron evaluados clínicamente a los 3, 6 y 12 meses. Además, al inicio y al año se evaluaron: la tolerancia al ejercicio con cicloergometría, la presencia de arritmias malignas mediante Holter, la extensión de la hipertrofia por ecocardiograma bidimensional y, por último, el gradiente de presión del tracto de salida del VI mediante ecocardiografía Doppler.

Las ergometrías comenzaron con una carga de 25 W, la cual se aumentó cada 2 minutos hasta que el paciente fuera incapaz de continuar a causa de disnea o fatiga. Durante la prueba se monitoreó la presión arterial y el registro electrocardiográfico.

Los autores realizaron estudios ecocardiográficos transtorácicos convencionales y evaluaron la fracción de eyección del VI utilizando el método de Simpson.

El espesor parietal del VI en el final de la diástole se evaluó en todos los segmentos del ventrículo (modelo de 16 segmentos) en el eje corto paraesternal. En cada paciente se promedió el espesor parietal y se calculó la masa ventricular.

Todo análisis estadístico se realizó según el protocolo por intención de tratar. Los autores consideraron como significativa una  $p < 0.05$ .



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

## Resultados

Los participantes asignados al grupo candesartán y al grupo placebo no presentaron diferencias en ninguna característica basal. Ninguno tenía diagnóstico de MCH apical aislada, antecedentes de implante de cardiodesfibrilador o marcapasos o de miectomía septal o ablación por alcoholización.

A los 12 meses de seguimiento, la presión sistólica en reposo, la frecuencia cardíaca y el gradiente del tracto de salida del VI no mostraron diferencias con respecto al examen basal. Los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la función sistólica y diastólica del VI y la magnitud de la hipertrofia eran similares en los 2 grupos. A los 12 meses, los sujetos del grupo candesartán presentaron reducciones significativas en el espesor parietal promedio y la masa del VI comparados con los del grupo placebo, mientras que el diámetro de fin de diástole no se vio afectado. Los autores destacan que los pacientes con marcada disminución de la hipertrofia tenían mutada la cadena pesada de la beta-miosina.

A diferencia del grupo placebo, los sujetos del grupo tratado con candesartán mostraron una mejoría significativa de la contractilidad y la función diastólica del VI junto con un descenso de las presiones de llenado (todos con  $p < 0.01$ ).

Además, 6 pacientes (50%) de este grupo mejoraron en uno o más puntos su clase funcional de acuerdo con la *New York Heart Association*, en comparación con un integrante (9%) del grupo placebo ( $p = 0.07$ ).

Por último, el tiempo total de ejercicio se vio aumentado sólo en el grupo tratado con candesartán y esto se asoció con una reducción de la masa del VI y la mejoría de la función sistólica y diastólica.

Ningún paciente presentó efectos adversos durante la totalidad del estudio. Tampoco se observó desarrollo de obstrucción del tracto de salida del VI, presencia de arritmias malignas, o aumentos de la potasemia o la creatinemia. Se alcanzó la dosis de 32 mg en el 67% de los pacientes del grupo candesartán y en el 75% de los del grupo placebo.

## Discusión

Los autores demostraron que el candesartán, al ser un antagonista de los AT1-R, es una droga segura para tratar a los pacientes con MCH no obstructiva. Además, el tratamiento se asoció con la regresión de la hipertrofia del VI y una mejoría de la función ventricular, la sintomatología y la tolerancia al ejercicio. La magnitud del efecto del tratamiento resultó dependiente de la mutación genética específica de la proteína sarcomérica. Aquellos pacientes portadores de mutaciones en el gen de la cadena pesada de la beta-miosina fueron los que presentaron la máxima respuesta terapéutica.

La MCH es una enfermedad causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas sarcoméricas. El fenotipo de esta patología depende tanto de mutaciones específicas como de factores moduladores. Se cree que la angiotensina II es un modulador importante de la hipertrofia cardíaca e incluso del pronóstico de la MCH.

Varios estudios demostraron que los polimorfismos del gen de la ECA (inserción/delección) y del gen del AT1-R (citosina/adenina) se asocian con la expresión de la hipertrofia del VI. A la vez, otros autores presentaron trabajos con resultados dispares, tal vez debido a la heterogeneidad de las mutaciones halladas en la MCH.

En un estudio que utilizaba un modelo con ratones que representaba la MCH, el tratamiento con el antagonista del

AT1-R, losartán, redujo la extensión de la fibrosis intersticial y de la síntesis de colágeno. No obstante, los autores del trabajo en cuestión demostraron una mejoría significativa de la función sistólica y diastólica del VI junto con una mejoría concomitante de los síntomas y de la tolerancia al ejercicio en los pacientes tratados con candesartán. La regresión de la hipertrofia ventricular y la disminución de la síntesis de colágeno mediada por el bloqueo de los AT1-R parecerían contribuir a lo anteriormente mencionado. La regresión de la hipertrofia del VI observada en el presente estudio fue del 15.5% en el grupo tratado con candesartán. Los autores postulan que para reducir la hipertrofia podrían requerirse las dosis más altas de antagonistas de AT1-R por un tiempo prolongado.

Si bien el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del AT1-R fue desalentado en la MCH, en el presente trabajo no se observaron eventos adversos relacionados con el candesartán.

Como limitaciones del estudio se debe mencionar que el tamaño de la muestra no fue lo suficientemente grande como para arribar a una conclusión confiable. Tampoco se consideraron los polimorfismos de la ECA ni del AT1-R.

Debido al sesgo de selección la cohorte utilizada presentó una prevalencia elevada de mutaciones en el gen de la cadena pesada de la beta-miosina. En el presente estudio solamente se incluyeron pacientes con un espesor parietal mayor de 15 mm. Los autores destacan que la hipertrofia grave es característica de la MCH asociada a mutaciones del gen de la cadena pesada de la beta-miosina, mientras que las mutaciones de otros genes (troponina I o troponina T) se relacionan con mutaciones leves.

## Conclusiones

Los investigadores concluyen que el tratamiento con candesartán en pacientes con MCH no obstructiva indujo la regresión de la hipertrofia del VI y mejoró la función ventricular junto con la tolerancia al ejercicio sin presentar efectos adversos. La magnitud de los efectos del tratamiento con antagonistas del AT1-R parecería ser independiente tanto de las mutaciones específicas de la MCH como de los polimorfismos específicos del sistema de la angiotensina II.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/110804](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/110804)

## 7 - Uso Actual de Aspirina y Agentes Antitrombóticos en los Estados Unidos en Pacientes Ambulatorios con Enfermedad Aterotrombótica (Datos del Registro *REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH]*)

Cannon C, Rhee K, Bhatt D y colaboradores

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston; Miriam Hospital, Providence, EE.UU.

[*Current Use of Aspirin and Antithrombotic Agents in the United States Among Outpatients with Atherothrombotic Disease (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry)*]

*American Journal of Cardiology* 105:445-452, 2010

*El principal factor que determinó que un 30% de la población de este estudio no consumiera aspirina fue el empleo de anticoagulación oral.*

Diversos estudios demostraron que las dosis bajas de aspirina, 75 a 150 mg/d, aportan los mismos beneficios y presentan menor riesgo hemorrágico que las dosis más altas de 150 a 325 mg/d. Por lo tanto, las directivas actuales recomiendan 75 a 162 mg/d de aspirina para la prevención secundaria. Sin embargo, no existen registros prospectivos que describan el uso de este fármaco en pacientes ambulatorios con enfermedad aterotrombótica clínicamente manifiesta, o en riesgo de padecerla, en un escenario real. El registro *REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)*, un estudio prospectivo, internacional y observacional, fue diseñado para recolectar información sobre un grupo poblacional geográficamente y étnicamente diverso, en 44 países en un escenario clínico. Los objetivos primarios de los autores fueron: describir el uso de la aspirina en los pacientes enrolados en los EE.UU. e identificar los predictores independientes de la utilización o no de la aspirina.

### Métodos

El registro REACH es un estudio internacional, prospectivo y longitudinal con más de 68 000 participantes de todo el mundo. Los pacientes fueron incorporados a la investigación si eran mayores de 45 años y cumplían por lo menos uno de los siguientes criterios: poseer al menos 3 factores de riesgo aterotrombótico, enfermedad coronaria (EC), enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica (AP), las tres últimas documentadas.

La dosificación inicial de la aspirina fue evaluada globalmente y en participantes agrupados según la edad, el sexo, la raza, el tipo de paciente, la *US Census Region*, si fueron sometidos previamente a revascularización, a una angioplastia o a una cirugía de revascularización miocárdica. Los autores también evaluaron las diferentes combinaciones de terapias antiagregantes plaquetarias o de anticoagulantes orales utilizadas.

Los valores descriptivos se calcularon utilizando la media, el desvío estándar y el rango para las variables continuas y los recuentos o los porcentajes o ambos para las variables categóricas. Los valores bivariados también se informaron como recuento y porcentajes. Los modelos multivariados de los criterios de valoración iniciales del estudio se construyeron utilizando las variables basales disponibles, las cuales consistían en los datos del paciente (factores de riesgo, historia clínica, datos sociodemográficos y ubicación geográfica) y en la información sobre el médico (especialidad, años de ejercicio y ubicación geográfica). Los autores evaluaron todas las hipótesis estadísticas a un alfa = 0.05.

### Resultados

El estudio REACH registró un total de 25 686 pacientes de los cuales 15 360 (59.8%) padecían EC, 5 478 (21.3%) tenían enfermedad cerebrovascular, 2 382 (9.3%) presentaban AP y 6 617 (25.8%) se hallaban asintomáticos y sólo presentaban factores de riesgo. De aquellos con EC, 11 677 tenían antecedentes de angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica. Entre los que presentaban enfermedad cerebrovascular, 792 tenían antecedentes de angioplastia carotídea o endarterectomía. Finalmente, entre los que presentaban AP, 1 558 tenían antecedentes ya sea de angioplastia, *bypass* o amputación de miembros inferiores.

En un principio, 71% de los participantes consumían aspirina, de los cuales el 70% utilizaba exclusivamente dicha droga, un 18% la combinaba con otro agente antiagregante plaquetario, el 6% la empleaba en combinación con anticoagulación oral y el 1% consumía los 3 tipos de drogas. Como los autores esperaban, el uso de aspirina fue significativamente mayor entre los pacientes sintomáticos que en aquellos que presentaban factores de riesgo exclusivamente (75% contra 59%;  $p < 0.001$ ). Entre los sujetos con enfermedad conocida el 25% no utilizaba aspirina y, de ellos, el 9.1% no empleaba antitrombótico alguno. En el grupo de individuos asintomáticos, el 34.5% no usaba antitrombóticos.

El empleo de aspirina fue significativamente mayor en los pacientes < 65 años en comparación con los de más edad (73.2% contra 69.5%;  $p < 0.001$ ) y en los sujetos de sexo masculino ( $p < 0.001$ ). Los pacientes de raza blanca presentaron el mayor uso de aspirina (71.6%), seguidos por los hispanos (68.6%), los asiáticos (68.1%) y los afroamericanos (65.5%).

La mayoría de los consumidores de aspirina utilizaban dosis bajas. Solamente el 2% empleaba una dosis intermedia, de 101 a 324 mg. Más pacientes con EC utilizaban una dosis alta de aspirina en comparación con los que presentaban enfermedad cerebrovascular o AP. De manera similar a la población global consumidora de aspirina, los sujetos que usaban esta droga exclusivamente lo hacían en dosis bajas.

Los autores evaluaron qué factores determinaron que el 30% de la población no utilizara aspirina. El más importante fue el uso de anticoagulantes orales (*odds ratio* [OR] 8.32;  $p < 0.0001$ ) u otras drogas antiagregantes plaquetarias (OR 1.62;  $p < 0.0001$ ); luego le siguieron el tratamiento por un endocrinólogo (OR 1.38;  $p = 0.0002$ ); la diabetes (OR 1.34;  $p < 0.0001$ ); el consumo de drogas hipoglucemiantes con la excepción de insulina y biguanidas (OR 1.32;  $p = 0.0008$ ), o de antiinflamatorios no esteroides (OR 1.15;  $p = 0.0016$ ); el sexo femenino (OR 1.37;  $p < 0.0001$ ); el hábito de fumar (OR 1.19;  $p = 0.0004$ ), y padecer insuficiencia cardíaca congestiva (OR 1.33;  $p < 0.0001$ ) o hipertensión arterial (OR 1.14;  $p = 0.0188$ ).

Los factores que se asociaron con un mayor uso de aspirina incluyeron el antecedente de implante de un *stent*, de cirugía de revascularización miocárdica, de infarto de miocardio o de accidente isquémico transitorio; un índice tobillo-brazo < 0.9; el empleo de otra medicación preventiva, como por ejemplo betabloqueantes o estatinas, y la raza blanca.

Entre los predictores multivariados del uso de dosis bajas en comparación con dosis altas de aspirina se hallaban el empleo de anticoagulantes orales (OR 1.89;  $p < 0.0001$ ) o agentes antiagregantes plaquetarios distintos de la aspirina (OR 1.20;  $p < 0.0001$ ); la raza asiática (OR 1.76;  $p < 0.0001$ ); la raza hispana (OR 1.46;  $p < 0.0001$ ); el sexo femenino (OR 1.28;  $p < 0.0001$ ); y la hipertensión (OR 1.14;  $p = 0.0202$ ) o la diabetes (OR 1.11;  $p = 0.0038$ ). Además, cada año adicional de práctica del médico se asoció con una probabilidad 1.2% mayor de que el paciente tomara dosis bajas de aspirina (OR 1.012;  $p < 0.0001$ ). La probabilidad de usar dosis bajas fue menor en los pacientes con antecedentes

de infarto de miocardio (OR 0.89;  $p = 0.0037$ ), endarterectomía carotídea (OR 0.80;  $p = 0.0021$ ), accidente cerebrovascular isquémico (OR 0.77;  $p < 0.0001$ ), cirugía de revascularización miocárdica (OR 0.77;  $p < 0.0001$ ), o de colocación de un *stent* (OR 0.67;  $p < 0.0001$ ); en aquellos en tratamiento con betabloqueantes (OR 0.85;  $p < 0.0001$ ), y en los que se hallaban bajo seguimiento de un cardiólogo (OR 0.73;  $p < 0.0001$ ).

Debido a que muchos sujetos que no tomaban aspirina empleaban otro antitrombótico, los autores evaluaron los predictores multivariados de la falta de utilización de otro antitrombótico. Así, los pacientes menos propensos a consumir cualquier tipo de agente antitrombótico eran diabéticos (OR 1.41;  $p < 0.0001$ ), mujeres (OR 1.38;  $p < 0.0001$ ), fumadores actuales (OR 1.26;  $p < 0.0001$ ), y estaban bajo tratamiento con antihipertensivos salvo insulina o biguanidas (OR 1.36;  $p = 0.0008$ ) o con antiinflamatorios no esteroides (OR 1.24;  $p < 0.0001$ ).

Por lo tanto, los sujetos más propensos a consumir una droga antitrombótica eran de raza blanca; presentaban EC, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, AP o un procedimiento vascular previo; se hallaban en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, betabloqueantes, estatinas o hipolipemiantes, o se hallaban tratados por un cardiólogo.

## Discusión

Los autores encontraron que la dosis más común de aspirina fue de 75 a 100 mg/d. Entre los pacientes que no la consumían cerca del 50% usaba otro agente antitrombótico, aunque aproximadamente el 15% no se hallaba bajo terapia antitrombótica alguna. La utilización para la prevención primaria fue sustancialmente menor que para la prevención secundaria y, entre los sujetos con enfermedad cardiovascular sintomática, el 25% no tomaba aspirina.

El factor predictor más importante del no consumo de aspirina fue el uso de anticoagulantes orales. A pesar de la falta de beneficio de la combinación de aspirina y anticoagulantes orales y de su mayor riesgo de sangrado, el 6% de los pacientes utilizaban warfarina y aspirina. Los autores consideran que tal vez para reducir el riesgo hemorrágico, el uso de anticoagulación oral era un predictor de utilización de aspirina a bajas dosis.

Datos recientes sugieren que la aspirina podría no ser tan eficiente como protección frente a eventos isquémicos, por lo tanto las futuras directivas basadas en la evidencia podrían no ser tan liberales en su recomendación de indicarla, especialmente para la prevención primaria. En el metanálisis más reciente sobre la eficacia y seguridad de la aspirina en la prevención de la enfermedad vascular, el *Antithrombotic Trialists' Collaboration* concluyó que para la prevención secundaria aporta un beneficio neto en los sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, sin importar el sexo. Por el contrario, agregan que para la prevención primaria la aspirina no aporta un beneficio neto, cualquiera sea el sexo o el riesgo subyacente del paciente. Los autores de otro metanálisis determinaron que la aspirina, utilizada para la prevención primaria, era beneficiosa para reducir el riesgo de infarto de miocardio en el hombre y de accidente cerebrovascular en la mujer, con el beneficio global en relación con el riesgo cardiovascular basal y el riesgo de hemorragia digestiva. Otros datos clínicos señalan que la droga no sería eficiente para la prevención primaria en pacientes con AP asintomática con diabetes o sin ella o, en el caso de la prevención secundaria, tampoco en los sujetos con diabetes tipo 2 o con AP.

Entre las limitaciones del estudio se destaca que su población fue una muestra seleccionada, lo que dificulta la

generalización de los resultados. Además, tampoco se registraron los antecedentes hemorrágicos de los pacientes al inicio de la investigación. Además, durante el seguimiento sólo se consideraron eventos hemorrágicos como accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o sangrados que hubieran requerido internación y transfusión de glóbulos rojos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/112142](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/112142)

## 8 - Estudio Aleatorizado y a Doble Ciego Sobre la Prevención y la Existencia de un Fenómeno de Rebote de las Plaquetas Luego de la Suspensión del Tratamiento con Clopidogrel

*Sibbing D, Stegheer J, Schömig A y colaboradores*

Deutsches Herzzentrum München, Munich, Alemania

[A Double-Blind, Randomized Study on Prevention and Existence of a Rebound Phenomenon of Platelets After Cessation of Clopidogrel Treatment]

Journal of the American College of Cardiology  
55(6):558-565, 2010

*El curso de los valores de agregación plaquetaria después del cese del clopidogrel no brinda información sobre la existencia de un efecto rebote de las plaquetas luego de la suspensión del fármaco.*

Los individuos *stents* liberadores de drogas (SLD) deben recibir aspirina y clopidogrel para prevenir nuevos eventos trombóticos. Si bien el tratamiento con aspirina debe ser permanente, las normativas actuales recomiendan mantener la terapia con clopidogrel por 6 a 12 meses luego del implante del SLD.

Recientemente, distintos ensayos clínicos demostraron la aparición de múltiples eventos trombóticos luego de la suspensión abrupta del clopidogrel. Así, se postuló la hipótesis del efecto rebote de las plaquetas como posible explicación. Este fenómeno podría manifestarse *in vitro* con un pico significativo de agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (ADP) luego de la suspensión completa del clopidogrel. La reducción gradual del tratamiento en un determinado período antes de suspender por completo la droga podría ser una estrategia beneficiosa para atenuar este supuesto efecto rebote plaquetario. Los investigadores se propusieron determinar si existe dicho efecto rebote luego de la interrupción del tratamiento a largo plazo con clopidogrel y, además, si puede ser atenuado por una suspensión gradual de la droga.

## Métodos

Los autores seleccionaron sujetos con enfermedad coronaria (EC) bajo tratamiento antiagregante dual prolongado ( $\geq 6$  meses) con aspirina (100 mg cada 12 h) y clopidogrel (75 mg/d) luego del implante de un SLD y que debían suspender el clopidogrel. Los pacientes fueron incorporados al estudio luego de someterse a una angiografía de seguimiento con una carga previa de 600 mg de clopidogrel. Así, sólo se incluyeron los sujetos que no requerían una reintervención coronaria, dado que en ese caso deberían recibir tratamiento antiagregante plaquetario por mayor tiempo.

El estudio diseñado para evaluar la función plaquetaria fue de tipo prospectivo, aleatorizado y a doble ciego. Los pacientes que suspenderían el clopidogrel resultaron elegibles para la aleatorización. Fueron divididos en dos grupos; en el grupo de suspensión gradual recibieron clopidogrel día por medio la primera semana y luego 2 comprimidos semanales

hasta terminar las 4 semanas y en el segundo grupo debían continuar con la dosis diaria de 75 mg de clopidogrel hasta alcanzar los 28 días y luego suspender abruptamente la medicación (grupo de suspensión abrupta).

En todos los pacientes se realizaron extracciones de sangre venosa periférica con el fin de evaluar la función plaquetaria en distintos momentos de la investigación. La primera muestra se extrajo al momento de la inclusión en el estudio y las siguientes se tomaron semanalmente.

Los autores evaluaron los niveles de agregación plaquetaria mediante 2 métodos simultáneos: *light transmission aggregometry* (LTA) y *multiple electrode platelet aggregometry* (MEA).

El criterio de valoración principal fue el nivel más elevado de agregación máxima inducida por ADP (5  $\mu\text{mol/l}$ ) medido por LTA luego de la interrupción completa del clopidogrel (semanas 5 a 8). El criterio de valoración secundario fue el máximo valor de agregación plaquetaria inducida por ADP (6.4  $\mu\text{mol/l}$ ) mediante MEA en las semanas 5 a 8 luego de la suspensión del clopidogrel.

Además, se registraron los niveles de agregación plaquetaria en ambos grupos durante toda la duración del estudio con el fin de detectar un posible efecto rebote y se buscaron diferencias significativas en los valores de agregación inducida por agonistas en las semanas 5 a 8.

Las variables se presentaron como media  $\pm$  desvío estándar o como recuentos y porcentajes. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrado y las continuas con la prueba de la t. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo.

## Resultados

En el estudio se incluyó un total de 69 pacientes, de los cuales 35 fueron aleatorizados al grupo de suspensión gradual y 34 al de suspensión abrupta. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

**Agregación plaquetaria con LTA.** En relación con el criterio de valoración principal, no se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos (73.0%  $\pm$  2.5 en el grupo de suspensión abrupta contra 69.3%  $\pm$  1.5 en el grupo de suspensión gradual;  $p = 0.21$ ) en el máximo valor de agregación plaquetaria inducida por ADP luego de la suspensión del clopidogrel medida por LTA en las semanas 5 a 8. Tampoco se registraron diferencias significativas al utilizar diferentes concentraciones de ADP en las semanas 5, 6, 7 y 8 posteriores a la interrupción del clopidogrel ( $p \geq 0.39$  para 1.25  $\mu\text{mol/l}$  de ADP,  $p \geq 0.40$  para 2.5  $\mu\text{mol/l}$  de ADP,  $p \geq 0.35$  para 5  $\mu\text{mol/l}$  de ADP y  $p \geq 0.54$  para 20  $\mu\text{mol/l}$  de ADP).

Debido a la administración de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel junto con la dosis de mantenimiento antes de la angiografía, los valores de agregación plaquetaria se encontraban significativamente bajos en la semana 0 luego de la aleatorización en comparación con la semana 2 ( $p < 0.01$  tanto para LTA como para MEA).

**Agregación plaquetaria con MEA.** En lo que respecta al criterio de valoración secundario tampoco se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos (925  $\pm$  43 unidades de agregación (UA)/minuto en el grupo de suspensión abrupta contra 890  $\pm$  39 UA/minuto en el grupo de suspensión gradual;  $p = 0.55$ ) al estudiar el máximo valor de agregación plaquetaria inducida por ADP medido por MEA luego de la interrupción del clopidogrel durante las semanas 5 a 8.

A su vez, al usar distintos agonistas no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en los distintos tiempos ( $p \geq 0.32$  para el ADP,  $p \geq 0.18$  para el ADP junto con prostaglandina E1,  $p \geq 0.48$  para el péptido activador del receptor de la trombina [TRAP] 6 y  $p \geq 0.06$  para el colágeno).

## Discusión

El primer hallazgo del presente estudio es que la reducción gradual del clopidogrel, en comparación con la suspensión abrupta, no produce una disminución de la agregación plaquetaria en el período posterior a la suspensión de la droga. El segundo, que cualquiera sea el dispositivo, el agonista o la concentración de este último, no existen datos que respalden un efecto rebote plaquetario tras la suspensión del clopidogrel.

Para determinar la función plaquetaria los autores utilizaron la técnica de LTA en plasma enriquecido con plaquetas, el cual es considerado el método de referencia, pero también usaron el analizador multiplaca con MEA. Tanto para MEA como para LTA diversos estudios prospectivos demostraron un aumento de la reactividad plaquetaria en respuesta al ADP con la posterior aparición de eventos isquémicos. Por lo tanto, los resultados del trabajo se fortalecen al no observarse un efecto rebote posterior incluso luego de utilizar cualquiera de los 2 métodos mencionados. Aparte de la vía de estimulación del P2Y12 mediada por ADP, los autores utilizaron otros agonistas –el colágeno y el TRAP– para evaluar la activación plaquetaria. Tampoco notaron un efecto rebote plaquetario, cualquiera fuere la concentración de ADP utilizada.

En esta investigación se evaluó la función plaquetaria por un lapso de 8 semanas, con mediciones a las 4 semanas de suspendido el clopidogrel. Es altamente improbable que un efecto rebote se presente más allá de las 4 semanas de interrumpida la droga. Según otros trabajos, las plaquetas recuperan su función completamente a los 5-7 días de suspendido el clopidogrel, por lo tanto, es de esperar que efecto rebote, de existir, se presente en ese momento. Durante el estudio no se observaron picos de activación plaquetaria a las 2 semanas o más de suspendido el agente antiagregante.

En la actualidad existen escasos datos sobre los efectos proinflamatorios o proagregantes luego de la suspensión de una tienopiridina. Ninguno de los estudios fue diseñado para evaluar un posible efecto rebote o el potencial beneficio de la suspensión gradual del clopidogrel.

La información clínica disponible es contradictoria en cuanto a la existencia de un efecto rebote plaquetario luego de la suspensión del clopidogrel. Algunos estudios afirman la posibilidad de la existencia de dicho fenómeno mientras que otros lo niegan.

A pesar de que la disminución gradual del clopidogrel no produce niveles significativamente bajos de agregación plaquetaria inducida por ADP, es posible que no se pueda eluir un posible beneficio en pacientes con EC con antecedente de implante de un *stent*. Los autores plantean que, aparte de los valores máximos de agregación plaquetaria observados, un aumento gradual de la agregación plaquetaria alcanzado mediante la suspensión gradual del clopidogrel podría ser beneficioso para reducir los eventos trombóticos. El estudio ISAR-CAUTION evaluará la eficacia y la seguridad clínica de la suspensión abrupta en comparación con la suspensión gradual de la terapia crónica con clopidogrel luego del implante de un SLD.

## Conclusión

Los autores concluyen que la disminución del clopidogrel no lleva a la reducción de los valores de agregación plaquetaria luego de la suspensión completa de dicha droga. El curso de los valores de agregación plaquetaria después del cese del clopidogrel no brinda información sobre la existencia de un efecto rebote de las plaquetas luego de la suspensión del fármaco.

## Novedades seleccionadas

### 9 - El Implante Preventivo de un Cardiodesfibrilador no se Asocia con una Mayor Supervivencia de los Pacientes con Infarto de Miocardio

Steinbeck G, Andresen D, Senges J y colaboradores

**New England Journal of Medicine** 361(15):1427-1436, Oct 2009

A pesar de la mejoría en el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), la tasa de mortalidad, incluidos los casos de muerte súbita (MS), resulta todavía elevada en las primeras semanas siguientes al episodio. Se estima que la taquicardia ventricular constituye la causa del 20% al 50% de los fallecimientos atribuidos a MS en estos enfermos. Con excepción de los betabloqueantes, no se ha demostrado que los antiarrítmicos reduzcan el riesgo de esta complicación. Se ha propuesto en algunos ensayos aleatorizados que los cardiodesfibriladores implantables (CDI) pueden disminuir la mortalidad en sujetos con taquicardia ventricular sostenida o en individuos con deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Sin embargo, en las normativas vigentes se propone que el implante de los CDI para la prevención primaria de la MS debe diferirse al menos durante 40 días en los enfermos con IAM.

En este contexto, los autores presentan los resultados del estudio *Immediate Risk Stratification Improves Survival* (IRIS), en el cual se comparó el implante precoz de un CDI en relación con el mejor tratamiento médico en términos de supervivencia en pacientes con IAM con parámetros predefinidos de riesgo.

La población de estudio se seleccionó a partir de una base de datos conformada por 62 944 individuos con IAM, con elevación del segmento ST o sin ella. Se consideraron como criterios de exclusión la presencia de arritmias ventriculares previas al IAM de referencia, la insuficiencia cardíaca en clase funcional IV sin respuesta al tratamiento farmacológico, la indicación de una cirugía de revascularización miocárdica y la falta de electrocardiogramas (ECG) en las 48 h siguientes a la aparición de dolor precordial, entre otros.

Se definieron 2 criterios de inclusión: la confirmación de una frecuencia cardíaca no menor de 90 latidos/min en el primer ECG disponible después del IAM y la determinación de una FEVI menor o igual al 40% entre los días 5 y 31 siguientes al episodio, y la presencia en el mismo período de taquicardia ventricular no sostenida en un ECG dinámico (técnica Holter).

La población final de estudio estaba constituida por 898 participantes, los cuales fueron divididos de modo aleatorio para la colocación de un CDI (grupo CDI [GCDI], n = 445) o bien para recibir sólo tratamiento farmacológico (grupo control [GC], n = 453), después de un promedio de  $13 \pm 7$  días luego del IAM. Se consideró como criterio principal de valoración a la evaluación de la mortalidad en las 2 cohortes de tratamiento. Entre los criterios secundarios se mencionan la MS de causa cardíaca y no cardíaca, así como la mortalidad general de causa cardíaca o no cardíaca. Los enfermos fueron controlados en intervalos preestablecidos.

Los expertos recuerdan que en el grupo de pacientes tratados con un CDI se implantaron dispositivos unicamerales en el 81% de los casos. Por otra parte, señalan que el protocolo requería la conclusión de 2 eventos consecutivos de fibrilación ventricular a 10 J por debajo de la capacidad máxima del CDI.

El análisis estadístico principal se efectuó con un modelo por intención de tratar, con la inclusión de todos los pacientes que habían sido asignados de aleatoriamente a alguno de los tratamientos. Los cálculos correspondientes al criterio principal de valoración se realizaron con un modelo de riesgo proporcional de Cox, con el análisis predefinido de diferentes subgrupos.

Las características demográficas de ambas cohortes fueron similares, si bien las prevalencias de diabetes y de bloqueo de rama izquierda en el ECG resultaron levemente mayores en los sujetos tratados con un CDI ( $p = 0.03$  y  $p = 0.05$ , en orden respectivo). Asimismo, en la fase final del estudio se observó que la administración de amiodarona era más frecuente entre los integrantes del GC ( $p = 0.11$ ).

Durante un promedio de 37 meses de seguimiento se observaron 117 fallecimientos en el GCDI y otros 116 en el GC, con una tasa de mortalidad acumulativa anual a los 3 años del 22.9% y 22.4%, respectivamente. En consecuencia, no se comprobaron diferencias de significación en la supervivencia entre los miembros de ambas cohortes, con un *hazard ratio* (HR) de 1.04 para el GCDI. De la misma manera, el tratamiento con un CDI no se asoció con cambios en la mortalidad global en el análisis de subgrupos preestablecidos (definidos por la presencia de uno de los criterios de inclusión o bien de ambos). Si bien se describió una menor incidencia de MS de causa cardíaca en el GCDI ( $p = 0.049$ ), este descenso se vinculó con un incremento paralelo de la mortalidad cardíaca no atribuida a MS en comparación con el GC (HR = 1.92,  $p = 0.001$ ).

De los 445 participantes del GCDI, el dispositivo fue implantado en forma efectiva en 415 sujetos. En 378 pacientes (91.1%), el procedimiento se llevó a cabo durante la misma internación asociada con el IAM que motivó su ingreso al protocolo. Dado que en algunos sujetos el CDI fue desactivado o retirado durante el seguimiento, se menciona que 45 integrantes del GCDI concluyeron su participación en el estudio sin el dispositivo. Como contrapartida, en 39 integrantes del GC fue necesario el implante de un CDI durante el período de control.

La tasa de complicaciones asociadas con el tratamiento con el dispositivo alcanzó el 15.7% en el GCDI. Se confirmaron 7 fallecimientos en esta cohorte durante los primeros 30 días siguientes al implante, atribuidas a IAM ( $n = 4$ ) o a insuficiencia cardíaca ( $n = 3$ ). La mortalidad absoluta del GCDI y del GC se estimó en 9 y 11 casos, respectivamente, a los 30 días de la aleatorización.

En este ensayo aleatorizado y a gran escala se evaluaron los beneficios del implante preventivo de un CDI en los primeros días posteriores al IAM. La mayor parte de los participantes habían sido tratados mediante estrategias de reperfusión (angioplastia coronaria o trombolíticos) y terapia farmacológica óptima a largo plazo (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas y antiagregantes plaquetarios).

Para la estratificación del riesgo se seleccionaron parámetros como la presencia de taquicardia ventricular no sostenida y deterioro de la función ventricular izquierda en el contexto de una frecuencia cardíaca elevada en reposo. A pesar de la relativa preservación de la fracción de eyección de los participantes, la mortalidad alcanzó el 23% durante un seguimiento de 3 años. Sin embargo, el implante de un CDI no se asoció con beneficios en la supervivencia. Estos resultados coinciden con las conclusiones de otras investigaciones, como el *Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial* (DINAMIT).

Se destaca que el uso de CDI se vinculó con una reducción significativa de la mortalidad atribuida a MS de causa cardíaca, si bien se comprobó un aumento asociado de las restantes causas de mortalidad relacionadas con enfermedades cardíacas. Este incremento podría atribuirse, entre otros factores, a diferencias en las características iniciales entre los grupos, a las complicaciones vinculadas con el procedimiento de colocación del CDI, a la aparición de insuficiencia cardíaca relacionada con la estimulación eléctrica ventricular del dispositivo, al entrecruzamiento entre ambas cohortes y a los efectos adversos de las descargas del CDI. Sin embargo, las características de los grupos al principio del protocolo fueron similares, mientras que el índice de mortalidad en el primer mes no presentó diferencias entre las 2 cohortes. Asimismo, la estimulación eléctrica ventricular se estableció en 40 latidos/min. Por otra parte, la tasa de entrecruzamiento del GCDI al GC se estimó en 10.1%, mientras que este porcentaje alcanzó el 8.6% para los pacientes del GC que requirieron el implante de un CDI. En cambio, en un subanálisis de seguimiento del *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT), se confirmaron los beneficios globales de la colocación preventiva de un CDI en sujetos con insuficiencia cardíaca, aunque la mortalidad se elevó de modo notorio en los pacientes que recibieron descargas. En el *Second Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial* (MADIT II) se advirtieron resultados similares. De todos modos, los expertos admiten que aún permanecen desconocidos los mecanismos involucrados en el incremento del índice de mortalidad de causa cardíaca no atribuidos a MS en los miembros del GCDI.

Por otra parte, señalan que la estratificación de riesgo empleada en el estudio IRIS identificó un subgrupo de sujetos con mayor riesgo de muerte, en los cuales, sin embargo, no se observó una respuesta terapéutica vinculada con el implante precoz de un CDI. En este contexto, los expertos sugieren la creación de nuevos algoritmos de identificación o bien el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Los autores aseguran que el implante de un CDI no se asoció con beneficios en la supervivencia de los pacientes con IAM que recibían tratamiento médico optimizado, agrupados en función de parámetros de mayor riesgo, como la frecuencia cardíaca elevada, los porcentajes de FEVI bajos y la presencia de taquicardia ventricular no sostenida.

Concluyen que se requieren mayores investigaciones dado que, pese a la reducción del riesgo de MS de origen cardíaco, el tratamiento preventivo con CDI se vinculó con un mayor índice de mortalidad de otras causas cardíacas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110796](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110796)

## 10 - Comparan dos Estrategias de Tratamiento con Clopidogrel para los Pacientes que Serán Sometidos a una Angioplastia Transluminal Coronaria

Davlouros P, Arseniou A, Alexopoulos D y colaboradores

*American Heart Journal* 158(4):585-591, Oct 2009

Los pacientes que serán sometidos a angioplastia transluminal coronaria (ATC) con la colocación de *stents* deben recibir clopidogrel antes del procedimiento para reducir el riesgo de complicaciones trombóticas. En los enfermos no tratados con dicha droga es necesaria una dosis de carga (DC) para inhibir rápidamente la agregación plaquetaria. Sin embargo, la DC óptima y el momento

óptimo del tratamiento antes de la intervención todavía son temas de discusión. Las recomendaciones vigentes establecen una DC de 300 mg al menos 6 horas antes de la ATC y, mejor aún, 24 horas antes. En diversos estudios, no obstante, la utilización de una DC mayor (600 mg 4 a 24 horas antes de la ATC) se asoció con una mejor evolución posoperatoria en comparación con la DC de 300 mg. Cuando estas pautas no pueden cumplirse rigurosamente, es recomendable posponer la ATC al menos 2 horas después de la administración de 600 mg como DC; en este contexto, la ATC *ad hoc* inmediatamente después de la angiografía coronaria (AC) no sería una conducta adecuada. Aun así, en la práctica es muy común que los cirujanos decidan intervenir rápidamente después de la AC y de la administración de una DC de clopidogrel de 600 mg. Otra estrategia que suele adoptarse incluye el uso de esta droga en todos los enfermos varias horas antes de la AC. Aunque no existe información firme que la avale, esta estrategia también es muy común. Sin embargo, un trabajo reciente en pacientes con angina estable reveló que la administración no selectiva de 600 mg de clopidogrel más de 6 horas antes de la AC podría elevar el riesgo de hemorragia menor; además, no reduciría el riesgo de infarto en el contexto del procedimiento en comparación con el tratamiento selectivo con DC sólo en los enfermos que serán sometidos a la ATC. Ese estudio fue el primero en sugerir que en los pacientes con angina estable que no han sido tratados con clopidogrel sería innecesario retrasar en 2 horas la ATC; más aun, en estos casos la ATC *ad hoc* sería segura.

El objetivo del estudio que se describe fue comparar directamente estas dos estrategias, la ATC *ad hoc* y la ATC con un retraso de al menos 2 horas, después de la administración de una DC de clopidogrel de 900 mg en pacientes con angina estable o inestable que no recibieron ese agente con anterioridad. Los autores señalan que se eligió esta DC porque la información en su conjunto sugiere que es más eficaz que la de 300 o de 600 mg. Los expertos trabajaron sobre la hipótesis de que en los enfermos no tratados con clopidogrel, la ATC con retraso se asociaría con menos complicaciones inmediatas dentro de los 30 días en comparación con la ATC *ad hoc*, a pesar de la elevada dosis del fármaco.

Los especialistas recuerdan que la proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible aumenta después de la ATC y que el pretratamiento con clopidogrel se asocia con su disminución. Por su parte, la selectina P soluble (SPs), considerada un marcador de activación plaquetaria, también se reduce con el tratamiento con clopidogrel. Por consiguiente, en este estudio los autores determinan los niveles de la PCR ultrasensible y de la SPs en los dos grupos de tratamiento, antes y después de la ATC.

La investigación tuvo un diseño aleatorizado y prospectivo. Se llevó a cabo en una única institución entre 2005 y 2008. Durante dicho período, 6 206 enfermos fueron sometidos a AC y en el 40.5% de ellos (n = 2 516) se efectuó luego la ATC. En el análisis actual se excluyeron los enfermos en tratamiento con clopidogrel, los pacientes con infarto de miocardio (con elevación del segmento ST o sin este trastorno) en el transcurso de la semana previa, los enfermos que presentaban contraindicaciones para la terapia con clopidogrel y los sujetos que habían sido sometidos a revascularización coronaria con injerto en los 3 meses anteriores, entre otros criterios de exclusión. La



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

muestra final de análisis estuvo integrada por 199 pacientes (3.2% de los enfermos con AC y 7.9% de los pacientes sometidos a ATC). Todos los participantes recibieron una DC de 900 mg de clopidogrel; con posterioridad fueron asignados al grupo de ATC *ad hoc* o de ATC con retraso de 2 horas. Los enfermos también recibieron aspirina (100 mg por día) indefinidamente, en tanto que el clopidogrel en dosis de 75 mg por día se mantuvo durante 1 mes (o 1 año, en casos particulares). El éxito del procedimiento se definió en presencia de un estrechamiento residual de la luz vascular de menos del 30%. Todos los enfermos fueron anticoagulados con dosis estándar de heparina por vía intravenosa. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la troponina I cardíaca, de la mioglobina, de la creatina quinasa MB (CK-MB), de la PCR ultrasensible y de la SPs al inicio, a las 6 a 8 horas del procedimiento y a las 24 horas de éste. Los parámetros evolutivos incluyeron la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio (aumento en los niveles de la troponina en más de 3 veces por encima del límite superior de normalidad en el transcurso de las 24 horas que siguieron al procedimiento), el accidente cerebrovascular y la necesidad de una nueva intervención. La variable primaria de análisis fue la aparición de alguno de estos eventos en los 30 días posteriores a la intervención. Los parámetros secundarios de evaluación incluyeron el infarto de miocardio, el aumento de la CK-MB, de la troponina I o de la mioglobina en el contexto del procedimiento, un flujo por debajo de 3 según el *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), la trombocitopenia (recuento de plaquetas por debajo de 70 000/ml), el aumento de la PCR ultrasensible o de la SPs y la hemorragia mayor (criterios TIMI).

El estudio se interrumpió prematuramente por la dificultad en la incorporación de participantes. Las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* de Student, mientras que las proporciones se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado. Los parámetros evolutivos entre los grupos se analizaron con un modelo general lineal.

El éxito del procedimiento fue del 100%. El grupo de ATC *ad hoc* abarcó 103 enfermos; el grupo de ATC con retraso estuvo integrado por 96 pacientes. Las características basales y los síntomas fueron semejantes en los dos grupos. El 44.2% de los pacientes en total tenía angina inestable (41.7% en el grupo de ATC *ad hoc* y 46.9% en el grupo de ATC con retraso). La frecuencia de administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o de heparina luego de la ATC fue semejante en los dos grupos. Lo mismo ocurrió al considerar las variables angiográficas y los detalles del procedimiento.

En el 12.6% de los pacientes con ATC *ad hoc* y en el 15.6% de los enfermos del grupo de ATC con retraso ocurrió un evento vascular (el parámetro primario de evolución;  $p = 0.34$ ; *odds ratio* [OR] de 1.3,  $p = 0.55$ ). La mayoría de los eventos consistieron en infarto de miocardio en el contexto del procedimiento. Cuando se consideró la elevación del nivel de la CK-MB como criterio diagnóstico de infarto de miocardio posoperatorio, el parámetro primario ocurrió en el 16.5% ( $n = 17$ ) de los 103 pacientes del grupo con ATC *ad hoc* y en el 17.7% ( $n = 17$ ) de los 96 enfermos del grupo con ATC con retraso (OR de 1.09;  $p = 0.48$ ). Cuando se evaluaron los sujetos que no habían recibido inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la variable primaria de análisis se registró en el 8.7% y en el 9.3% de los pacientes, respectivamente (OR de 0.98;  $p = 0.59$ ).

No se registraron diferencias significativas entre los grupos en relación con las variables secundarias de análisis, entre ellas, los niveles de troponina I, de CK-MB o de mioglobina

por encima de los niveles aceptados. La incidencia de hemorragia mayor fue semejante en los dos grupos (2.9% en el grupo con ATC *ad hoc* y 3.1% en el grupo de ATC con retraso;  $p = 1$ ).

La concentración basal de la PCR ultrasensible fue similar en todos los pacientes; después de la intervención se registró un aumento significativo en los niveles de este marcador en ambos grupos ( $p < 0.001$ ), sin diferencias sustanciales entre ellos ( $p = 0.50$ ). Este parámetro se elevó de manera significativa en los enfermos con infarto de miocardio o sin dicha complicación en el contexto del procedimiento ( $p < 0.001$ ); sin embargo, el incremento fue considerablemente más notorio en los enfermos con la complicación isquémica comparados con el resto de los pacientes ( $p = 0.05$ ), especialmente por el aumento de los niveles a las 24 horas de la intervención. El incremento de la PCR ultrasensible fue semejante en los dos grupos de terapia. Los niveles de la SPs al inicio no difirieron entre los grupos y no se registraron cambios significativos en este marcador en ninguno de los grupos.

Aunque todavía se debate la dosis óptima del clopidogrel y el momento óptimo de la terapia en los pacientes que serán sometidos a ATC, ambos aspectos están ampliamente conectados entre sí; de hecho, en la medida que el intervalo entre el tratamiento y la intervención se acorta, el aumento de la DC podría reducir la posibilidad de una inhibición plaquetaria inadecuada. No obstante, para cada DC existe un cierto lapso antes del tratamiento para asegurar que la inhibición de la agregación plaquetaria sea máxima. En la práctica diaria, sin embargo, no es infrecuente que los tiempos no se respeten y que los cirujanos realicen la ATC luego de la AC por diversos motivos, por ejemplo, en los pacientes inestables. Hasta ahora no se disponía de información en relación con la seguridad de este segundo abordaje. Los resultados de la investigación actual brindan datos importantes en este sentido, ya que demuestran que no existen diferencias sustanciales en la evolución de los enfermos sometidos a ATC *ad hoc* o con retraso luego de la administración de una DC de clopidogrel de 900 mg. En otras palabras, los hallazgos confirman que la modalidad habitual de tratar y de realizar la ATC *ad hoc* es una estrategia segura en los pacientes con estas características.

Los niveles de la PCR ultrasensible se elevaron después de la intervención en los dos grupos de tratamiento, a pesar de la dosis elevada del clopidogrel. La SPs –un marcador de activación plaquetaria– no se incrementó en forma significativa en ningún caso. En el estudio, el índice de hemorragia mayor fue del 3%; en este sentido, se requiere más investigación para conocer con precisión si la DC elevada es más peligrosa que la DC de 300 o de 600 mg.

Este estudio prospectivo revela que en los enfermos con angina inestable o estable, la administración de una DC de clopidogrel de 900 mg y la ATC *ad hoc* o con un retraso de 2 horas se asocian con la misma evolución inmediata y en el transcurso de los 30 días posteriores a la intervención, concluyen los expertos.

## 11 - La Incidencia de Hemorragia en el Tratamiento con Prasugrel e Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa

O'Donoghue M, Antman E, Wiviott S y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology  
54(8):678-685, 2009

El prasugrel es una nueva tienopiridina que se une al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> e inhibe irreversiblemente la activación y agregación plaquetaria. Gracias al estudio *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38* (TRITON-TIMI 38) se pudo demostrar que el prasugrel, administrado a los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) que se someterían a una angioplastia transluminal coronaria (ATC), reduce significativamente el riesgo de muerte de causa cardiovascular (CV), de infarto agudo de miocardio (IAM) o de accidente cerebrovascular (ACV) a expensas de mayor hemorragia en comparación con el clopidogrel.

Los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa son drogas de uso frecuente en pacientes con SCA que se someten a una ATC. Debido a que los inhibidores de la GP IIb/IIIa son muy potentes inhibidores plaquetarios, el beneficio incremental del prasugrel sobre el clopidogrel cuando se usan los primeros no resulta claro. Además, debido a la rápida acción del prasugrel, la seguridad de la administración simultánea de un inhibidor de la GP IIb/IIIa no fue determinada. Es por ello que los autores examinaron la eficacia y la seguridad relativa del prasugrel comparado con el clopidogrel tanto en los pacientes que recibieron un inhibidor de la GP IIb/IIIa como en los que no lo recibieron durante el estudio TRITON-TIMI 38.

El TRITON-TIMI 38 fue un estudio a doble ciego y de fase III que incluyó 13 608 pacientes con SCA que se someterían a ATC, aleatorizados a dos grupos: uno que recibiría prasugrel (dosis de carga de 60 mg y de mantenimiento de 10 mg) y el otro clopidogrel (300 mg y 75 mg, respectivamente).

El criterio principal de valoración de eficacia del estudio TRITON-TIMI 38 fue el compuesto de muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal durante el seguimiento. Otros criterios de valoración de eficacia preespecificados fueron el IAM periprocedimiento, la revascularización urgente de la arteria responsable, la trombosis del *stent* y los elementos individuales del criterio de valoración principal.

Los puntos de seguridad clave fueron la hemorragia mayor TIMI no relacionada con la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), la hemorragia mayor o menor TIMI no relacionada con la CRM y la hemorragia potencialmente mortal (incluida la fatal) TIMI no relacionada con la CRM.

Los pacientes se clasificaron según hubieran recibido un inhibidor de la GP IIb/IIIa o no durante la internación índice. Debido a que la decisión de utilizar un inhibidor de la GP IIb/IIIa podía realizarse luego de la aleatorización, los autores no efectuaron comparaciones estadísticas con respecto a los criterios de valoración de eficacia y seguridad entre sujetos que recibieron un inhibidor y otros que no lo hicieron. En vez de eso se limitaron a comparar el prasugrel con el clopidogrel estratificado por el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa. Los análisis de eficacia se realizaron según el protocolo por intención de tratar. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo.

Del total de 13 608 participantes del estudio TRITON-TIMI 38, 7 414 personas (54.5%) recibieron un inhibidor de la GP IIb/IIIa durante la internación índice. La frecuencia de uso éstos durante la internación índice no difirió significativamente entre las dos ramas terapéuticas.

Los autores observaron un beneficio consistente del prasugrel sobre el clopidogrel sobre la reducción de la muerte CV, el IAM o el ACV a los 30 días en los pacientes que recibieron un inhibidor de la GP IIb/IIIa y en los que no lo hicieron. Los efectos del prasugrel en la reducción de la mortalidad CV a los 30 días fueron direccionalmente coherentes en cada estrato. Además el prasugrel redujo en un 25% el riesgo de IAM recurrente sin considerar el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa, incluyendo un beneficio comparable hacia la reducción del IAM periprocedimiento en ambos subgrupos.

Los sujetos que recibieron prasugrel presentaron también una reducción significativa de la revascularización de urgencia de la arteria responsable, independientemente de si fueron tratados o no con inhibidores de la GP IIb/IIIa ( $p$  para la interacción = 0.63). Luego de 30 días, el prasugrel redujo significativamente el riesgo de trombosis del *stent* en un 54% en los pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa (*hazard ratio* [HR] 0.46) y en un 66% en aquellos que no recibieron dicho tratamiento (HR 0.34;  $p$  para la interacción = 0.46).

En la población global el prasugrel aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor o menor TIMI no relacionada con la CRM a los 30 días en comparación con el clopidogrel (2.6% contra 2.1%,  $p = 0.04$ ). El riesgo hemorrágico excesivo del prasugrel fue comparable tanto en caso de que se hubiera utilizado un inhibidor de la GP IIb/IIIa como de que no se lo hubiera hecho. El exceso absoluto de riesgo de hemorragia mayor TIMI no relacionada con la CRM con el prasugrel en comparación con el clopidogrel fue de 0.1% en pacientes tratados con un inhibidor de la GP IIb/IIIa (1.2% contra 1.1%) y de 0.3% en sujetos sin tratamiento con estos inhibidores (0.9% contra 0.6%), lo cual no mostró una diferencia significativa entre los subgrupos en presencia o ausencia del inhibidor de la GP IIb/IIIa ( $p = 0.39$ ). De manera similar, el riesgo relativo de hemorragia TIMI potencialmente mortal con prasugrel comparado con clopidogrel no difirió significativamente en presencia o en ausencia del inhibidor de la GP IIb/IIIa ( $p = 0.19$ ). En congruencia con el estudio en general, no se observó una diferencia significativa en la incidencia de hemorragia intracraneal entre ambos grupos.

Al combinar la eficacia y la seguridad los autores observaron un beneficio clínico neto global a favor del prasugrel en comparación con el clopidogrel en pacientes tratados o no con inhibidores de la GP IIb/IIIa ( $p = 0.57$ ).

Los investigadores observaron que el prasugrel, comparado con el clopidogrel, redujo los eventos CV, independientemente del diagnóstico índice. Para los sujetos con IAM sin elevación del segmento ST, el prasugrel comparado con el clopidogrel redujo la mortalidad CV, el IAM, o el ACV tanto en los pacientes que recibieron un inhibidor de la GP IIb/IIIa como en aquellos que no lo recibieron ( $p = 0.56$ ). De manera similar, para los participantes con un IAM con elevación del segmento ST también se observó un beneficio del prasugrel en la reducción de la mortalidad CV, el IAM, o el ACV en los dos grupos mencionados ( $p = 0.27$ ). A su vez, el riesgo relativo de hemorragia mayor TIMI tampoco presentó diferencias en pacientes que habían recibido o no un inhibidor de la GP y que estuvieran cursando un IAM con elevación del ST o sin él ( $p = 0.91$ ).

Los resultados permiten afirmar que el prasugrel en comparación con el clopidogrel reduce significativamente el riesgo de eventos CV en pacientes sometidos a ATC luego de un SCA, independientemente de la utilización o no de inhibidores de la GP IIb/IIIa durante la internación índice. Los autores destacan que el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa

no parecería acentuar el incremento relativo de hemorragia observado con el prasugrel.

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del prasugrel permitieron lograr mejores resultados luego de la ATC. Puntualmente, el prasugrel logró reducir en un 24% el riesgo de IAM no fatal y en un 52% el riesgo de trombosis del *stent* durante el estudio TRITON-TIMI 38. Sin embargo, también aumentó el riesgo de hemorragia, incluida la fatal, en el seguimiento a largo plazo.

El presente trabajo destaca que no existe la suficiente información como para determinar si hay un incremento del beneficio con la administración de una tienopiridina luego del uso de un inhibidor de la GP IIb/IIIa.

El empleo de prasugrel junto con un inhibidor de la GP IIb/IIIa sería complementario. Al bloquear al receptor P2Y12 el prasugrel influye en múltiples vías relacionadas con la trombosis, incluida la inflamación, la función endotelial, las interacciones leucocito-plaquetarias y la modulación de la agregación de las plaquetas. Además, ya que los inhibidores de la GP IIb/IIIa se administran por un período breve, podría observarse un incremento del beneficio con la dosis diaria de prasugrel durante el seguimiento.

Los autores determinaron que la droga reduce significativamente la incidencia de eventos CV, independiente de si se empleó o no un inhibidor de la GP IIb/IIIa durante la internación índice. Especialmente, el prasugrel redujo el riesgo de IAM recurrente, de revascularización de urgencia de la arteria responsable y de trombosis del *stent* en sujetos que fueron o no fueron tratados con un inhibidor de la GP IIb/IIIa. Por lo tanto, esto prueba que existe un beneficio adicional con la inhibición más potente del receptor P2Y12 a pesar de haber bloqueado al receptor de la GP IIb/IIIa. Por último, a pesar del rápido comienzo de acción del prasugrel, el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa no afectó el riesgo relativo de hemorragia al comparar a los pacientes que recibieron dosis de carga de prasugrel o clopidogrel en un tiempo próximo a la ATC.

Una limitación del estudio fue que el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa no estuvo aleatorizado. Debido a que la decisión de utilizar un inhibidor de la GP IIb/IIIa se ve influenciada por múltiples variables, los autores no compararon resultados de eficacia y de seguridad entre sujetos que recibieron un inhibidor y los que no lo hicieron. Además, el tipo de inhibidor usado no fue uniformemente registrado, por lo tanto no es posible evaluar la coherencia entre los distintos subgrupos de drogas utilizadas.

Los autores concluyen que el prasugrel sería efectivo y seguro para los pacientes con un SCA que se sometan a ATC y que hayan recibido inhibidores de la GP IIb/IIIa. Además, apoyan el concepto de que la inhibición de la activación y de la agregación plaquetaria es complementaria. Agregan que existe un valor agregado para la mayor focalización sobre el receptor P2Y12 en el contexto del bloqueo del receptor GP IIb/IIIa. Finalmente, mencionan que deben continuarse los esfuerzos para identificar aquellos individuos que alcanzarán el mayor beneficio con el prasugrel sin complicaciones hemorrágicas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112684](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112684)

## 12 - La Demora Prehospitalaria es Clave en la Atención del Síndrome Coronario Agudo

Dracup K, McKinley S, Pelter M y colaboradores

**Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**  
2(6):524-532, Nov 2009

Es común que quienes sufren un síndrome coronario agudo (SCA) demoren en buscar asistencia médica, lo que suele redundar en tasas de supervivencia considerablemente menores. Los autores recuerdan que unas pocas horas de tardanza en recibir el tratamiento pueden representar un cambio sustancial en la evolución clínica de estos enfermos. El *National Heart Attack Alert Program* (NHAAP) aspira a que el tiempo transcurrido desde que comienzan los síntomas del SCA hasta que se abre la arteria mediante reperusión o angioplastia sea de no más de una hora ("hora dorada"). Sin embargo, los tiempos promedio de demora prehospitalaria se mantienen entre 2.3 y 6 horas. Más de las tres cuartas partes de esa tardanza se debe al tiempo que le lleva al paciente decidir qué hacer, y menos de un cuarto se relaciona con el tiempo de transporte.

Los expertos destacan que si bien se han llevado a cabo varios proyectos de educación comunitaria que contemplaron diversos aspectos preventivos, como el reconocimiento de los signos y síntomas del SCA y la importancia de acudir a un servicio de emergencias, la demora prehospitalaria sigue siendo un factor negativo de peso. El objetivo es reducir el tiempo desde el inicio del SCA hasta la llegada al hospital, con un mayor conocimiento del paciente sobre los síntomas cardíacos, y la mejoría de sus comportamientos y creencias sobre la búsqueda de atención inmediata. La hipótesis principal de quienes diseñaron este estudio fue que aquellos pacientes que recibieran instrucción personalmente y que experimentaran síntomas de SCA en los siguientes dos años de seguimiento presentarían una demora prehospitalaria menor que la de un grupo control.

Se reclutaron 3 522 sujetos con diagnóstico de cardiopatía isquémica para formar parte del estudio aleatorizado y controlado *Patient Response to Myocardial Infarction Following a Teaching Intervention Offered by Nurses* (PROMOTION). Este incluyó dos grupos: el experimental (n = 1 777), integrado por los pacientes que recibieron una sesión educativa personal e individual impartida por una enfermera especializada en cardiología, con un seguimiento telefónico al mes a cargo de la misma enfermera, y el grupo control (n = 1 745), que recibió los cuidados usuales.

Fueron incorporados al protocolo pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica confirmada por su médico o por el archivo hospitalario. Se excluyeron los sujetos con comorbilidades serias como trastornos psiquiátricos o neurológicos, o cáncer. El 56% de los participantes provinieron de los EE.UU.; el 44% restante de Australia o Nueva Zelanda.

Las características demográficas y los datos basales de los pacientes se registraron antes de la aleatorización y se efectuaron entrevistas de seguimiento a los 3, 12 y 24 meses de iniciado el programa. Todos los participantes debían informar telefónicamente en caso de haber solicitado atención médica por un SCA. Además, eran llamados cada 6 meses para ser interrogados al respecto. En caso de que el paciente hubiese ingresado a un servicio de emergencias por un presunto SCA, se consultaron los registros correspondientes a fin de determinar el diagnóstico al ingreso y en el momento del alta, la demora prehospitalaria, la modalidad de transporte hasta el centro médico y el uso de aspirina antes de la admisión.

La intervención tomó como base el modelo de autocontrol del comportamiento frente a la enfermedad propuesto por

Leventhal, y se focalizó sobre tres ejes: la información adecuada para reconocer los síntomas del SCA, la anticipación de los aspectos emocionales y los aspectos sociales que inciden en el retraso en recibir atención médica.

Se estableció el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el arribo al hospital (demora prehospitalaria) a partir de los registros del centro médico o de los del sistema de emergencias médicas. También se evaluó el medio de transporte utilizado para llegar al nosocomio, la utilización de aspirina antes de ingresar a este, las características sociodemográficas y clínicas de los enfermos y sus conocimientos, actitudes y creencias acerca del SCA.

Los autores compararon las características basales de los grupos control y experimental utilizando la prueba de *chi* cuadrado para las variables categóricas y la prueba de la *t* para las variables continuas. Para juzgar el efecto de la intervención sobre los conocimientos, las actitudes y las creencias de los enfermos acerca del SCA se aplicó la prueba de ANOVA al inicio, a los 3 y a los 12 meses. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* menor de 0.05.

El 68% de los pacientes incluidos en este estudio eran hombres; la edad promedio de todos los participantes fue de 67 años. Las únicas diferencias significativas entre los grupos fueron el índice de masa corporal ( $p = 0.048$ ), el sexo (más mujeres en el grupo experimental que en el grupo control,  $p = 0.02$ ) y la proporción de enfermos que tenían contratado servicio de ambulancia (mayor en el grupo control,  $p = 0.04$ ).

Los autores resaltan el hallazgo de que el 38% de los pacientes desconocían muchos aspectos relevantes del SCA en la evaluación inicial, a pesar de tener antecedentes de enfermedad coronaria. Al comparar los grupos, los autores observaron que en las tres escalas que tomaron en cuenta (conocimientos, actitudes y creencias) hubo progresos significativamente mayores en el grupo experimental comparado con el grupo control ( $p < 0.0005$ ).

Tras considerar los fallecimientos y los abandonos, el total de sujetos evaluados a lo largo de los 24 meses que duró el estudio fue de 3 087. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital fue de 2.20 horas para el grupo experimental y de 2.25 horas para el grupo control ( $p = 0.04$ ). El tiempo promedio de demora prehospitalaria fue 22 minutos más breve en el grupo experimental; esta diferencia no fue significativa.

El 64% de los pacientes del grupo experimental y el 67% de los del grupo control ( $p = 0.89$ ) utilizaron el sistema médico de emergencia. Los sujetos del primer grupo fueron más proclives a emplear el sistema médico de emergencia cuando los síntomas del SCA se presentaron temprano, es decir, dentro de los primeros 6 meses de la asignación al grupo.

Aproximadamente el doble de pacientes del grupo experimental tomaron aspirina al comienzo de los síntomas (22.3% contra 10.1%, respectivamente,  $p = 0.024$ ).

La instrucción y los consejos para responder de manera rápida frente a un SCA no se tradujeron en un aumento del uso del servicio de emergencias. De hecho, la diferencia entre los dos grupos no fue significativa ( $p > 0.05$ ).

Los expertos señalan que la demora en comunicarse con el sistema de salud es el mayor obstáculo en el tratamiento de los pacientes que presentan síntomas compatibles con un infarto agudo de miocardio y que esto puede contribuir a la mortalidad extrahospitalaria. En ese contexto, se destaca que este fue el primer ensayo aleatorizado y controlado específicamente diseñado para estudiar la población de alto riesgo.

La intención de los autores fue alentar a los pacientes a buscar rápida atención frente a la inminencia de un SCA, y a contrarrestar los aspectos emocionales como la negación, que pueden prolongar la demora prehospitalaria. Los resultados desalentadores de la intervención probablemente

obedecen al alto riesgo que tenían estos pacientes de presentar un futuro SCA, señalan los autores.

También comentan que la ausencia de diferencias significativas en términos de retraso prehospitalario entre los dos grupos puede interpretarse de diversos modos. En primer lugar, debido a que todos los individuos incluidos debieron completar cuestionarios referidos al tema en varias oportunidades, esto pudo haber sensibilizado al grupo control.

Otra razón que los autores brindan para explicar la falta de efecto de la intervención personal es que la información suministrada al paciente —a cargo de una enfermera, no del médico tratante— tal vez no incluyó toda la variedad posible respecto de la presentación y la sintomatología del SCA. Por otra parte, el hecho de que los pacientes del grupo experimental hayan sido más proclives a llamar al sistema de emergencias ante los síntomas de un SCA cuando éstos se presentaron cercanos al inicio del estudio implica que la reiteración de la información podría aumentar su eficacia práctica. Por último, la proporción de mujeres (ligeramente mayor en el grupo experimental comparado con el grupo control) pudo haber incidido en los resultados. De hecho, algunos autores observaron que las mujeres demoran más en buscar atención médica frente a los síntomas cardíacos; sin embargo, se desconocen las causas de tal comportamiento.

Los autores destacan el amplio uso del sistema médico de emergencia en ambos grupos y sugieren que ello tal vez se deba a la importante proporción de pacientes (87%) que tenían cobertura médica. Asimismo señalan que a pesar de que la intervención no redujo la demora prehospitalaria, en el grupo experimental un porcentaje significativamente mayor de sujeto tomaron aspirina al presentar síntomas de SCA. En tal sentido, los especialistas indican que en la actualidad no se aconseja tomar aspirina antes de llegar al hospital, ya que ello se considera una manera de demorar la consulta.

Los autores concluyen que el programa de educación corto y personal que diseñaron y probaron, si bien fue favorable en términos de conocimientos, actitudes y creencias acerca del SCA, no logró disminuir la demora prehospitalaria ni tampoco aumentó el uso de los servicios de emergencias, aunque incrementó la toma de aspirina. Por lo tanto, la decisión de buscar pronta atención ante el inicio de los síntomas de SCA y el uso de los sistemas médicos de emergencias (en vez de otros medios de transporte) es todavía un desafío importante para la salud pública.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/110795](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/110795)

### 13 - Analizan los Biomarcadores de Inflamación y Vasoconstricción en el Síndrome Coronario Agudo de Origen Emocional

*Wilbert-Lampen U, Nickel T, Steinbeck G y colaboradores*

**Journal of the American College of Cardiology**  
55(7):281-289, 2010

Se ha demostrado un incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares agudos relacionados con los partidos de la Copa Mundial de Fútbol. Estos eventos se han atribuido al estrés emocional, el cual desencadenaría la ruptura de las placas de ateroma con la consecuente trombosis. Si bien la aterosclerosis constituye una enfermedad inflamatoria, las condiciones vinculadas con el estrés se consideran a su vez un estado proinflamatorio.

En este contexto, los autores se propusieron la evaluación de los mediadores químicos relacionados con la inflamación,

como la forma soluble del CD40L, la molécula de adhesión celular vascular tipo 1 (VCAM-1), la proteína atractora de monocitos (MCP-1), la quimioquina expresada y secretada por los linfocitos T regulados en activación (RANTES), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas), así como de un biomarcador de vasoconstricción –la endotelina 1 (ET-1)– en los sujetos que presentaron un síndrome coronario agudo (SCA) durante la Copa Mundial de Fútbol.

Se seleccionó un subgrupo (grupo de estudio [GE],  $n = 58$ ) de participantes de un ensayo anterior ( $n = 214$ ), conformado por sujetos que consultaron con síntomas compatibles con un SCA en asociación con los encuentros de la Copa del Mundo. Este subgrupo no presentaba diferencias significativas en relación con la distribución por edad y sexo en comparación con la cohorte original completa. Se dispuso de muestras de sangre obtenidas entre la primera y tercera hora posteriores al inicio de los síntomas clínicos.

Asimismo, se analizaron los datos procedentes de otros 2 grupos, conformados por igual número de pacientes internados con un SCA no atribuible a situaciones emocionales relacionadas con la Copa del Mundo (grupo SCA), y un grupo de control (GC) integrado por 58 individuos sanos sin factores de riesgo coronario.

Los datos reunidos fueron procesados estadísticamente y se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Los niveles circulantes de CD40L fueron significativamente más elevados en los miembros del GE en comparación con las concentraciones observadas en el grupo SCA ( $p < 0.001$ ). Asimismo, resultaron más altos en el grupo SCA que en el GC ( $p < 0.002$ ).

Del mismo modo fue posible confirmar un incremento significativo de la concentración de MCP-1 en el GE cuando se lo comparó con el grupo SCA ( $p < 0.001$ ), en el cual los niveles de esta proteína resultaron a su vez más elevados que en los voluntarios sanos ( $p < 0.001$ ).

Por otra parte, los niveles de la VCAM-1 se encontraban aumentados en el GE en relación con los miembros del grupo SCA ( $p < 0.001$ ), aunque no se observaron diferencias de significación al comparar esta cohorte con el GC ( $p = 0.85$ ).

Los expertos señalan que la concentración del FNT-alfa se encontraba elevada de manera significativa en los integrantes del GE cuando se los comparó con el grupo SCA. En coincidencia, los niveles circulantes de este biomarcador resultaron superiores en el grupo SCA en relación con lo observado en el GC ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones). En otro orden, las concentraciones de PCRas fueron similares en los integrantes del GE y del grupo SCA, si bien ambos niveles se consideraron estadísticamente más elevados que los observados en el GC ( $p < 0.001$ ). Los miembros del GE se caracterizaron por concentraciones disminuidas de RANTES en relación con los pacientes del grupo SCA ( $p < 0.001$ ), los cuales a su vez presentaban valores significativamente superiores a los de los voluntarios sanos ( $p < 0.001$ ).

Por otra parte, la concentración de ET-1 se hallaba incrementada en los individuos del GE en comparación con los niveles verificados en el grupo SCA ( $p < 0.001$ ). Asimismo, los niveles de ET-1 en los integrantes del grupo SCA resultaron superiores a los observados en el GC ( $p < 0.001$ ). Cuando los autores evaluaron la correlación entre las concentraciones de ET-1 y de los mediadores de la inflamación en el GE, reconocieron una asociación significativa entre la ET-1 y el FNT-alfa, el CD40L, la MCP-1 y la VCAM-1 ( $p < 0.001$  para todos los parámetros). Por el contrario, no se describieron correlaciones de significación estadística entre la ET-1 y la PCRas o la molécula RANTES. La aplicación de esta metodología en el grupo SCA permitió demostrar una correlación significativa entre la ET-1 y los niveles circulantes

de CD40L ( $p < 0.001$ ), MCP-1 ( $p < 0.001$ ), FNT-alfa ( $p = 0.031$ ) y PCRas ( $p = 0.050$ ). Se observó una débil correlación positiva entre la ET-1 y la molécula RANTES ( $p = 0.059$ ), si bien no fue posible confirmar una relación entre la ET-1 y la VCAM-1 ( $p = 0.461$ ).

En función de estos resultados, se instrumentó un modelo de curvas ROC. Mediante esta herramienta se verificó la utilidad de la medición de la ET-1 y de la MCP-1 como parámetros de evaluación. Así, para un valor umbral de 3.1 pg/ml, la determinación de ET-1 se asoció con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96.6%, mientras que para un nivel límite de 396 pg/ml, la medición de la MCP-1 se vinculó con tasas respectivas del 93.1% y 93.1%.

Los investigadores señalan que en este ensayo se describe una modificación en las concentraciones de los biomarcadores proinflamatorios, así como de la actividad vasoconstrictora, en aquellos sujetos con un SCA asociado con estrés emocional durante la realización de la Copa del Mundo, en comparación con un grupo de referencia apareado. Agregan que el modelo de análisis con curvas ROC permitió identificar a la ET-1 y la MCP-1 como marcadores específicos.

Se destaca que, en el contexto de la investigación acerca de los procesos de señalización de la inflamación, los factores estresantes emocionales han cobrado interés como precipitantes de los eventos cardiovasculares. Recuerdan que el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal representa uno de los principales sistemas de respuesta al estrés y se asocia con la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina. Esta molécula se relaciona con la disfunción endotelial y con la mayor expresión de ET-1, CD40L y VCAM-1, las cuales se incrementaron de modo relevante en los sujetos del GE, en comparación con los individuos del grupo SCA sin estrés relacionado con el fútbol.

En otro orden, se ha confirmado que la MCP-1 y el FNT-alfa forman parte del proceso de ruptura de las placas ateromatosas y del infarto agudo de miocardio. En este análisis se observó que ambas moléculas se elevaron significativamente en los miembros del GE, en comparación con los restantes pacientes con SCA no sometidos a circunstancias de estrés. En cambio, la concentración de PCRas fue similar en ambas cohortes, en contraposición con los resultados de otras investigaciones. Los autores atribuyen esta contradicción a diferencias metodológicas. Recuerdan que la PCRas parece representar un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares futuros.

En relación con la ET-1, se la considera un factor vinculado con la aterogénesis y el infarto agudo de miocardio. La ET-1 se encontró elevada de manera importante en los individuos con SCA en el contexto de estrés. En coincidencia, por medio de la aplicación de un modelo de curvas ROC se identificó a la ET-1 como un parámetro relacionado con elevados índices de especificidad y sensibilidad para este tipo de episodios. Asimismo, la importante correlación entre la ET-1 y el incremento de los niveles de CD40L, VCAM-1, FNT-alfa y MCP-1 permite suponer que la combinación de la presencia de isquemia y de estrés emocional constituye un mecanismo conjunto que puede precipitar tanto la cascada de la inflamación como el sistema de vasoconstricción mediado por la ET-1.

De acuerdo con los autores, la asociación entre la inflamación sistémica y el incremento de los niveles de ET-1 puede constituir un objetivo para la profilaxis y el tratamiento del SCA. Concluyen haciendo hincapié en el potencial uso tanto de fármacos antiinflamatorios como de los antagonistas del receptor de ET-1 para la reducción de la morbilidad cardiovascular asociada con el estrés.

# Contacto Directo

## con expertos

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

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

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

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	La Insuficiencia Cardíaca...	• Dr. Francisco José Ruiz Ruiz, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", 50009, Zaragoza, España
1	Utilidad del Nivel Preoperatorio...	• Dr. P. Devereaux. McMaster University Health Sciences Centre, L8N 3Z5, Hamilton, Ontario, Canadá
2	El Papel de la Dosis de Carga...	• Dr. G. Dangas. Columbia University Medical Center, Cardiovascular Research Foundation, Onassis Heart Center, NY 10022, Nueva York, EE.UU.
3	Prevención de la Endocarditis...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
4	La Proteína C-Reactiva Mejora...	• Dr. F. Schiele. Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjot, Université de Franche-Comté, 25000, Besançon, Francia
5	Los Predictores de la Muerte Súbita...	• Dr. J. Piccini. Division of Cardiology, Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, NC 27705, Durham, EE.UU.
6	Efectos del Candesartán Sobre la...	• Dr. M. Penicka. University Hospital Královské Vinohrady, Third Faculty of Medicine, Charles University, Cardiocenter, Praga, República Checa
7	Uso Actual de Aspirina y Agentes...	• Dr. C. Cannon. Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Boston, Massachusetts, EE.UU.
8	Estudio Aleatorizado y a Doble...	• Dr. D. Sibbing. Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstrasse 36, Munich, Alemania
9	El Implante Preventivo de un...	• Dr. G Steinbeck. Ludwig-Maximilian Universität, Department of Internal Medicine I, 81377, Munich, Alemania
10	Comparan dos Estrategias de...	• Dr. P. Davlouros. Patras University Hospital, Cardiology Department, 26500, Rion, Grecia
11	La Incidencia de Hemorragia en el...	• Dr. M. O'Donoghue. TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, MA 02115, Boston, Massachusetts EE.UU.
12	La Demora Prehospitalaria es...	• Dr. K. Dracup. UCSF School of Nursing, CA 94143-0604, San Francisco, California, EE.UU.
13	Analizan los Biomarcadores de...	• Dr. U. Wilbert-Lampen. Ludwig-Maximilians-University, Medizinische Klinik und Poliklinik I, DE-81377, Munich, Alemania

# 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 utilidad presenta la determinación prequirúrgica del nivel de péptido natriurético cerebral?	A) Ayuda a definir el tratamiento perioperatorio. B) Ayuda a la elección del lugar de estadía posoperatoria. C) Ayuda a definir la necesidad real del procedimiento. D) Todas son correctas.
2	Señale la respuesta correcta en relación con el empleo de clopidogrel en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a angioplastia primaria:	A) El porcentaje de antiagregación plaquetaria es dependiente de la dosis. B) No aumenta la incidencia de hemorragias luego de la angioplastia primaria. C) Disminuye los eventos adversos luego de la angioplastia primaria. D) Todas son correctas.
3	¿Cuándo debe elegirse una alternativa a la administración de amoxicilina en la profilaxis de la endocarditis infecciosa en sujetos de alto riesgo?	A) En los pacientes que no pueden recibir medicación por vía oral. B) En los pacientes con alergia a los derivados penicílicos. C) Ambas son correctas. D) Ninguna es correcta.
4	¿Con cuál de los siguientes modelos la proteína C-reactiva demostró mejorar la clasificación del riesgo?	A) TIMI. B) GRACE. C) Braunwald. D) Killip-Kimball.
5	¿Cuál de los siguientes factores se asoció con un riesgo aumentado de muerte súbita cardíaca luego de más de 6 meses posinfarto?	A) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal menor de 40%. B) Depuración de creatinina alterada. C) Fibrilación auricular posinfarto. D) Frecuencia cardíaca normal.
6	¿Cuál de las siguientes drogas es un antagonista de los receptores de angiotensina II?	A) Candesartán. B) Alfa-metildopa. C) Hirudina. D) Espironolactona.
7	¿Cuál fue el principal factor que determinó la no utilización de la aspirina en el 30% de la población del estudio REACH?	A) El uso de anticoagulación oral. B) El diagnóstico de diabetes. C) El diagnóstico de hipertensión. D) La raza hispana.
8	¿Cuánto tiempo tardan las plaquetas en recuperar su función luego de la suspensión del clopidogrel?	A) 2 a 3 días. B) 3 a 4 días. C) 5 a 7 días. D) Más de 10 días.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	Su utilidad se podría apreciar en todas las áreas mencionadas, en especial en aquellos pacientes con actividad limitada por cuestiones motoras u otras, en las que los factores cardiovasculares clínicos tradicionales pierden sensibilidad.	D
2	Todas son correctas.	El clopidogrel induce antiagregación creciente a medida que se aumenta la dosis. En pacientes con infarto de miocardio sometidos a angioplastia primaria reduce el riesgo de muerte, de reinfarto y de trombosis de <i>stent</i> , a la vez que disminuye los eventos adversos cardiovasculares y no aumenta la incidencia de complicaciones hemorrágicas.	D
3	Ambas son correctas.	La profilaxis consiste en la administración de 2 g de amoxicilina por vía oral en los adultos o de 50 mg/kg en los niños. Esta indicación puede reemplazarse por su dosis equivalente de ampicilina por vía parenteral ante la imposibilidad de recurrir a la vía oral o por el uso de cefalexina, clindamicina, azitromicina o claritromicina en sujetos alérgicos.	C
4	GRACE.	La combinación del puntaje de GRACE con la proteína C-reactiva permitió reclasificar correctamente a un 12,2% de los pacientes que cursaban un síndrome coronario agudo.	B
5	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal menor de 40%.	La contribución relativa de la función ventricular izquierda basal (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%) se mantuvo estable durante el seguimiento a largo plazo. El resto de las variables redujeron su porcentaje.	A
6	Candesartán.	El candesartán es capaz de bloquear los receptores de tipo 1 para angiotensina II.	A
7	El uso de anticoagulación oral.	El principal factor que determinó que un 30% de la población del estudio REACH no consumiera aspirina fue el uso de anticoagulación oral, con un <i>odds ratio</i> de 8,32.	A
8	5 a 7 días.	Diversos estudios determinaron que las plaquetas recuperan su función tras 5 a 7 días de suspendido el clopidogrel.	C