

Colección

Trabajos Distinguidos

Cardiología

Vol. 18, Nº 1, abril 2011

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

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

Artículos distinguidos

- A - Incidencia y Evolución de la Enfermedad de Kawasaki en México
Norberto Sotelo Cruz, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Factores de Riesgo para Tromboembolismo Venoso
Goldhaber S
Journal of the American College of Cardiology 56(1):1-7, Jun 2010.....8
- 2 - Comparación de las Dosis de Clopidogrel y Aspirina en el Síndrome Coronario Agudo
Mehta S, Bassand J, Yusuf S
New England Journal of Medicine 363(10):930-942, Sep 2010.....9
- 3 - Comparación Aleatorizada entre la Evaluación Clínica más el Propéptido Natriurético Tipo B N-Terminal contra la Ergometría para la Toma de Decisiones en el Dolor Precordial Agudo de Origen Incierto
Sanchis J, Bosch X, Llácer A y col.
American Heart Journal 159(2):176-182, Feb 2010.....11
- 4 - Reparación Aórtica Endovascular o Cirugía Reparadora Abierta para la Enfermedad de Aorta Torácica Descendente: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios Comparativos
Cheng D, Martin J, Turina M y col.
Journal of the American College of Cardiology 55(10):986-1001, Mar 2010.....12
- 5 - Síndrome Cardiorrenal: Nuevas Perspectivas
Bock J, Gottlieb S
Circulation 121(23):2592-2600, Jun 2010.....13
- 6 - El Papel del Antagonista de los Receptores de Angiotensina Candesartán en el Tratamiento del Accidente Cerebrovascular Agudo: Estudio SCAST, Aleatorizado, Controlado con Placebo y a Doble Ciego
Sandset E, Bath P, Berge E y col.
Lancet, Feb 2011.....15
- 7 - Triglicéridos y Dislipidemia Aterogénica: Tratamiento Extendido más allá de las Estatinas en los Pacientes de Alto Riesgo Cardiovascular
Watts G, Karpe F
Heart 97(5):350-356, Mar 2011.....17

Novedades seleccionadas

- 8 - Revisión sobre el *Commotio Cordis*
Maron B, Mark Estes III N
New England Journal of Medicine 362(10):917-927, Mar 2010.....20
- 9 - Analizan la Importancia de la Reserva Fraccional de Flujo para Identificar las Estenosis Coronarias Asociadas con Isquemia
Tonino P, Fearon W, Pijls N y col.
Journal of the American College of Cardiology 55(25):2816-2821, Jun 2010.....21
- 10 - Estudian los Mecanismos que Ocasianan Infartos en los Pacientes con Stent
Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Hahalis G
American Heart Journal 159(3):439-445, Mar 2010.....22
- 11 - Efectos de los Betabloqueantes sobre la Eficacia Ventilatoria en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca
Agostoni P, Apostolo A, Contini M y col.
American Heart Journal 159(6):1067-1073, Jun 2010.....22

- Más novedades seleccionadas.....23-25
Contacto Directo.....27
Autoevaluaciones de Lectura,
Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 1, 7, 11, 13, 14
Bioquímica	A, 7
Cirugía	2, 4, 9, 10
Cirugía Cardiovascular	4
Cuidados Intensivos	2, 5, 6, 8, 9
Diabetología	7
Diagnóstico por Imágenes	A, 9
Diagnóstico por Laboratorio	A
Educación Médica	10, 11
Emergentología	8
Endocrinología y Metabolismo	7
Epidemiología	1, 6, 14
Farmacología	2, 5, 6, 11, 12
Gastroenterología	12
Geriatría	1, 7, 11
Hematología	1, 2, 10
Infectología	14
Medicina Familiar	10-14
Medicina Interna	1-3, 5, 6, 10, 12-14
Nefrología y Medio Interno	5
Neurología	6
Nutrición	13
Pediatría	A
Toxicología	13



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. Pilleu †, 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

Pi i Margall 19, 08024

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

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

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Marcelo Trivi

Comité de Expertos

(en actualización)

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

Fuentes Científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review

Acta Cardiológica Sinica

Agencia Sistema de Noticias

Científicas (aSNC-SIIC)

American Heart Association (AHA)

American Heart Journal

American Journal of Cardiology

American Journal

of Cardiovascular Drugs

American Journal

of Hypertension

American Journal of Medicine

American Journal of Respiratory

and Critical Care Medicine

American Journal of the Medical

Sciences

American Society of Nuclear

Cardiology Newsletter

Annals of Internal Medicine

Annals of Pharmacotherapy

Annals of Surgery

Annals of Thoracic Surgery

Archives des Maladies du Coeur

et des Vaisseaux

Archives of Internal Medicine

Archives of Medical Research

Archivos de Cardiología

de México

Arquivos Brasileiros

de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de

Endocrinologia e Metabologia

Arterioesclerosis, Thrombosis

and Vascular Biology

Arteriosclerosis, Thrombosis,

and Vascular Biology

Atherosclerosis

Atherosclerosis Supplements

BMC Cardiovascular Disorders

British Heart Journal

British Journal of Clinical

Pharmacology

British Journal of Hospital Medicine

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Cardiology

Canadian Journal of Physiology

and Pharmacology

Canadian Medical Association

Journal (CMAJ)

Cardiology in Review

Cardiovascular Drug Reviews

Chest

Circulation

Circulation Research

Clinical Cardiology

Clinical Drug Investigation

Coronary Artery Disease

Critical Care Medicine

Current Journal Review

Current Opinion in Cardiology

Diabetes Research and Clinical

Practice

Drugs

European Heart Journal

European Journal

of Cardio-Thoracic Surgery

European Journal of Heart Failure

European Journal of Vascular

and Endovascular Surgery

Gaceta Médica de México

Heart

Heart and Lung

Hypertension

Hypertension Research

Indian Heart Journal

Interactive Cardiovascular

and Thoracic Surgery

International Journal of Cardiology

International Journal of Clinical

Practice

Italian Heart Journal

Japanese Heart Journal

Jornal Vascular Brasileiro

Journal of Cardiac Surgery

Journal of Cardiovascular Magnetic

Resonance

Journal of Cardiovascular

Pharmacology and Therapeutics

Journal of Clinical Hypertension

Journal of Clinical Investigation

Journal of Endovascular Therapy

Journal of Human Hypertension

Journal of Hypertension

Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology

Journal of Nuclear Cardiology

Journal of Thoracic

and Cardiovascular Surgery

Journal of Vascular Surgery

Journal of the American College

of Cardiology (JACC)

Journal of the American Medical

Association (JAMA)

Journal of the American Society

of Echocardiography

Journal of the Hong Kong College

of Cardiology

Journal of the Royal Society

of Medicine (JRSM)

Lipids

Mayo Clinical Proceedings

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

Mediterranean Journal of Pacing

and Electrophysiology

New England Journal of Medicine

(NEJM)

Polish Heart Journal

Postgraduate Medical Journal

Progress in Cardiovascular

Diseases

QJM: An International Journal

of Medicine

Revista Argentina de Cardiología

Revista Chilena de Cardiología

Revista de la Federación Argentina

de Cardiología

Revista Española de Cardiología

Salud(i)Ciencia

Stroke

The Lancet

Thorax

Thrombosis Journal

Thrombosis Research

Tohoku Journal of Experimental

Medicine

Trabajos Distinguidos Cirugía

Trabajos Distinguidos Clínica Médica

Trabajos Distinguidos Factores

de Riesgo

Trabajos Distinguidos Pediatría

Artículos distinguidos

(<http://www.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 - Incidencia y Evolución de la Enfermedad de Kawasaki en México



Norberto Sotelo Cruz, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Jefe de Servicio Clínico Pediátrico, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Universidad de Sonora, Sonora, México

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/autorb.php/112814

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

Abstract

Introduction: *Kawasaki disease (KD) affects children aged 1 to 5 years. It manifests with fever and vasculitis in various organs and damage to the coronary arteries in the heart occur.* **Objective:** *To analyze KD after reviewing what was published in Mexico from 1977 to 2010.* **Material and methods:** *Based on the published material on KD, diagnostic clinical findings, cardiac disorders, laboratory analyses and imaging, complications, treatment, disease course and mortality, as well as descriptive statistics were used.*

Results: *In 155 cases, patient ages ranged from 3 to 5 years, the proportion of males vs females was 3.3:1; coronary aneurysms were found by echocardiography in 61 children (39%), myocarditis in 19 (12%), pericardial effusion in 9 (5.8%), aortic insufficiency in 4, mitral regurgitation in 5, the most common laboratory findings were leucocytosis, neutrophilia, thrombocytosis, elevation of ESR and C-reactive protein level. Forty-two patients were treated with aspirin, 104 (67%) received gamma globulin and aspirin, 30 (19%) dipyridamole, and prednisone and methylprednisolone were used in less than 3% of the patients. Three months after their discharge from hospital, 124 children (80%) had no sequelae, 11 had giant aneurysms, and 8 myocardial infarction, 3 had bypass surgery, 3 died (1.9%).* **Conclusions:** *In Mexico, the early use of gamma globulin and aspirin resulted in a decrease of coronary lesions due to Kawasaki disease.*

La enfermedad de Kawasaki (EK), descrita originalmente por el doctor Tomisaku Kawasaki en 1967,¹ es de etiología aún desconocida. Se manifiesta por síndrome febril de curso agudo asociado a vasculitis de pequeños y medianos vasos, que puede conducir a complicaciones cardiovasculares graves, como aneurisma coronario, lesiones valvulares e infarto del miocardio; eventualmente puede involucrar diversos órganos.

Incidencia

La incidencia de EK en el mundo no es bien conocida. En Japón, en una encuesta reciente² se encontró un aumento de 151 a 174 casos por 100 000 menores de 5 años. En países de América es EE.UU. donde se informan hasta 20 casos anuales por cada 100 000 en el mismo rango de edad; otros países europeos registran 8 nuevos casos cada año, en los países hispánicos se registran 11 casos por 100 000.^{2,3} En México, el primer caso de EK fue comunicado por Rodríguez en 1977,⁴ a partir de esa fecha y hasta junio de 2010, los registros de series de casos publicados en revistas médicas de este país suman 155 pacientes.⁴⁻²²

Resumen

Introducción. La enfermedad de Kawasaki (EK) afecta a niños entre 1 y 5 años, se manifiesta con fiebre y vasculitis en diversos órganos; en el corazón daña las arterias coronarias. **Objetivos.** Analizar la EK a través de lo publicado en México entre 1977 y 2010. **Materiales y métodos.** De los artículos publicados de EK, se consideraron las bases clínicas para el diagnóstico, alteraciones cardíacas, estudios de laboratorio y por imágenes, complicaciones, tratamiento evolución y mortalidad; se utilizó estadística descriptiva. **Resultados.** En 155 casos la edad varió entre 3 y 5 años, la proporción de sexo masculino fue 3.3:1; por ecocardiografía se encontraron aneurismas coronarios en 61 niños (39%), miocarditis en 19 (12%), derrame pericárdico en 9 (5.8%), insuficiencia aórtica en 4, insuficiencia mitral en 5; los hallazgos de laboratorio más comunes fueron leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, elevación de VSG y de proteína C-reactiva. Cuarenta y dos pacientes fueron tratados con aspirina; recibieron gammaglobulina y aspirina 104 (67%); dipyridamol 30 (19%); en menos de 3% de los casos se utilizó prednisona y metilprednisolona. Tres meses después de su egreso hospitalario 124 niños (80%) no presentaron secuelas; 11 tuvieron aneurismas gigantes, y 8, infarto del miocardio; en 3 se hizo cirugía de revascularización; 3 fallecieron (1.9%). **Conclusiones.** En México, conforme se ha utilizado tempranamente gammaglobulina y aspirina, han disminuido las lesiones coronarias debidas a la enfermedad de Kawasaki.

Etiología

Para establecer la etiología de esta enfermedad se han considerado muy diversos agentes: virales, bacterianos y ácaros, además de sustancias químicas, sin hallar evidencias plenamente convincentes. También se ha sugerido que la enfermedad se relaciona con toxinas superantigénicas, por haberse encontrado expansión selectiva de familias de células T VB2 y VB8; sin embargo, esta teoría aún es controversial; en un estudio multicéntrico^{3,23-27} no se encontraron diferencias significativas en las cepas productoras de toxinas de pacientes con EK y controles con fiebre por otras causas. A este mismo respecto, en modelos con animales se estudiaron las propiedades de proteínas superantigénicas de bacterias del tracto intestinal de 19 niños con EK, y se observó que tenían propiedades para expansión de células T VB2 *in vitro*; estos superantígenos podrían estar involucrados en la génesis de esta enfermedad.²⁸ Otros estudios informaron la presencia de parvovirus B19 y herpesvirus en arteritis de células gigantes. También se identificó un nuevo virus en seres humanos, denominado coronavirus New Haven, en secreciones respiratorias de niños con EK, sin que

Tabla 1. Hallazgos clínicos en 155 casos de enfermedad de Kawasaki registrados en México (1977-2010)

Edad - Sexo	Vizcaino A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN*	Quezada ChG	Del Angel A	Coria LJ	Gil VL	Informe casos aislados	TOTAL
EDADES	5/12 - 11 ^a X = 3a	9/12 - 9 ^a X = 3a	15/12 - 9 ^a X = 5a	8/12 - 18 ^a X = 4a	5/12 - 15 ^a X = 4.7	15/12 - 11 ^a X = 3a	9/12 - 12 ^a X = 3.0 a	2/12 - 9 ^a X = 2.7 a	0-16 ^a X = 2.7a	2/12 - 9 ^a X = 5 a	3 ^a - 5 ^a
SEXO	4.3:1	3.3:1	M 1.5:1	M 1.6:1	M 8.3:1	M 2.4:1	M 2.7:1	M 4:1	1.4:1	M 6:1	M 3.3:1
Fiebre > 5 días	16	13	10	8	28	17	15	15	22	11	155 (100%)
Inyección conjuntival	15	13	10	5	28	15	14	9	18	11	138 (89%)
Exantema no vesicular	16	13	10	8	28	17	15	15	20	11	153 (98%)
Cambios en labios	12	13	10	8	28	17	14	10	12	11	139 (89%)
Enantema	10	13	10	8	28	17	11	8	12	11	128(82%)
Lengua en fresa	10	13	10	8	28	17	10	7	10	11	124 (80%)
Eritema y edema en extremidades	15	13	10	8	26	14	12	10	21	11	140 (90%)
Descamación en piel dedos	13	12	8	8	25	14	8	5	12	9	115 (74%)
Eritema área del pañal	-	-	1	-	3	-	4	4	2	5	19 (12%)
Adenitis cervical	5	13	3	7	18	16	5	4	-	6	77 (50%)
Tos	-	-	-	1	11	-	-	4	10	2	28 (18%)
Dolor abdominal	1	-	7	2	6	-	-	4	4	1	25 (16%)
Náuseas - vómitos	1	-	6	-	-	-	-	3	5	1	16 (10%)
Hepatomegalia	2	10	3	1	10	-	-	-	14	-	40 (19%)
Esplenomegalia	-	2	-	4	-	-	-	-	-	-	6 (3.8%)
Irritabilidad	-	1	-	2	2	-	-	-	5	-	10 (6.4%)
Ictericia	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	3 (1.9%)
Meningismo	1	1	-	-	2	-	-	-	-	1	5 (3.2%)
Convulsiones	-	-	-	-	3	-	-	1	-	-	4 (2.5%)
Dolor articular	3	7	6	2	5	-	5	2	5	2	37 (23%)
Soplo precordial	-	-	-	2	3	-	-	-	-	4	9 (5.8%)
Disuria	3	-	1	3	5	-	-	1	-	1	14 (9.0%)
Cicatriz de BCG (activado)	-	-	-	-	1	-	-	1	4	2	8 (5.1%)
Diarrea	1	7	-	-	-	-	-	3	4	2	17 (10.9%)

* Archivos de Cardiología 2007; VI Reunión Infectología Colegio de Pediatras de Sonora, Navojoa, México, marzo 2010.

se haya establecido que ésta sea la causa específica.³ En publicaciones recientes se demostró el aumento de la producción de óxido nítrico y de especies reactivas de oxígeno por los neutrófilos en las fases agudas de la enfermedad; sin embargo, no se ha elucidado qué papel desempeña esto en el daño endotelial.^{24-26,29}

Patogenia

Se estudió la participación de diferentes metaloproteínas que se producen en la fase aguda y dañan la pared de los vasos; éstas tienen un papel primordial en la génesis de los aneurismas. Existe también una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias con activación de células endoteliales. Los niveles de ARN y la expresión de citoquinas Th1/Th2, interferón gamma (IFN-gamma) e interleuquina 4 (IL-4) han sido analizados junto con los Th1/Th2 inductores de factores de transcripción (T-bet y GATA-3), conocidos por la participación que tienen en el desarrollo de Th1/Th2.³ Los incrementos de IL-1 actúan como un factor activador de leucocitos y como un pirógeno endógeno, provocando aumento en el nivel de factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), que a su vez estimula la IL-1, con incremento en el endotelio vascular de la producción de quimioquinas y moléculas de adhesión. Este proceso se asocia con la activación de polimorfonucleares y la generación de IFN-beta, el cual favorece tanto la fiebre elevada y prolongada como la elevación de IL-17 y proteasas de serinas producidas por leucocitos TCD4. Estos elementos celulares, una vez activados, inducen la producción de IL-6, estimulándose células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas y conduciendo a la trombocitosis.

Existen otros mecanismos inmunológicos que se relacionan con los diferentes signos físicos, como adenomegalias, cambios como edemas y dilatación de pequeños vasos sanguíneos en la piel, que resultan de diversas interacciones entre IL-15, células TCD4 y CD8-Th, quimocinas alfa (XCL-0), células T y B.^{3,23-31} A través de la evolución de la lesión

arterial, existen una serie de cambios que pueden involucrar no solamente a las coronarias sino a otras arterias, como las musculares, mesentéricas, femorales, ilíacas, renales, axilares y braquiales. En los diferentes estadios de la afección en la capa media se observa edema, disociación de células musculares, edema del subendotelio, después infiltrado mononuclear, destrucción de la lamina elástica interna, proliferación fibroblástica, remodelado por la matriz de metaloproteínas, inflamación activa, cicatriz fibrosa, remodelado arterial o revascularización. La estenosis progresiva resulta de la remodelación y la neoangiogénesis.³

Identificar tempranamente esta enfermedad e iniciar el tratamiento con gammaglobulina y aspirina en el curso de la primera semana evita la aparición de lesiones coronarias y lesiones cardiovasculares diversas que, tanto en la fase aguda como en etapas posteriores, ponen en riesgo la vida del paciente.^{3,30-32}

Materiales y métodos

Se revisaron los artículos originales de EK, así como los informes de casos clínicos publicados en revistas mexicanas especializadas en temas pediátricos, de cardiología y de enfermedades alérgicas e infecciosas. Además se utilizaron los sistemas de información en línea de revistas indizadas en el Sistema de Artículos Editados en México de Información en Salud (ARTEMISA), páginas electrónicas de compilación de revistas médicas mexicanas Medigraphic, Imbiomed, Dgibliblio UNAM, y también se solicitó apoyo a las bibliotecas de los hospitales.

Entre las variables analizadas se consideraron: época del año, edad, sexo, criterios clínicos en los que se sustentó el diagnóstico, alteraciones cardiológicas encontradas, cambios en las constantes de laboratorio y hallazgos en los estudios por imágenes; las modalidades de tratamiento empleado, respuesta a los esquemas terapéuticos, procedimientos quirúrgicos, evolución y mortalidad. Los resultados se expresaron en estadística paramétrica.

Tabla 2. Alteraciones de laboratorio y radiografías de tórax en 155 pacientes con enfermedad de Kawasaki en México (1977-2010)

ESTUDIOS	Vizcaíno A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN	Quezada ChG	Del Angel A	Coria LJ	Gil VM	Casos aislados	TOTAL
Número de casos	16	13	10	8	28	17	15	15	22	11	155
Elevación de VSG	4/9	5	10	7	24	11	14	8	21	7	111(71%)
Leucocitosis/neutrofilia	8	11	6	6	24	8	12	11	21	7	114(73%)
Plaquetas > 450 000 m ³	14	10	5	5	17	8	13	7	16	9	102(66%)
Proteína c-reactiva > 6 mg/dl	9	-	10	4	11	5	13	12	17	9	90(58%)
Elevación de transaminasas	-	4	-	-	15	-	-	4	-	5	28(18%)
Hemoglobina < 10 g	7	7	5	7	14	-	14	4	8	3	69 (44%)
Elevación de IgE	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1(0.6%)
Antiestreptolisina > 350 u	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	3(1.9%)
Urocultivo positivo	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1(0.6%)
Estreptococo B hemolítico positivo	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	3 (1.9%)
Bilirrubina directa > 2 mg/dl	-	1	-	-	2	-	-	-	5	2	10 (6.4%)
Albúmina < 3 g/dl	-	-	-	-	4	-	-	8	-	2	6 (3.8%)
Radiografía de tórax											
Bronconeumonía	-	-	-	2	7	-	-	-	-	2	11 (7%)
Cardiomegalia	7/9	-	-	-	1	-	4	-	-	4	16(10%)
CPK elevada	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	3 (1.9%)
CK-MB	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	3 (1.9%)

Tabla 3. Estudios de gabinete alterados en 155 pacientes con enfermedad de Kawasaki informados en México (1977-2010)

ESTUDIOS DE GABINETE	Vizcaíno A	González GM	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN	Quezada Ch G	Del Angel A	Coria JL	Gil VM	Informe casos aislados	TOTAL
Electrocardiograma											
Taquicardia sinusal	6	4	7	1	9	-	-	-	-	11	34(22%)
Prolongación de QTC	-	1	-	-	5	-	-	-	-	6	11 (7%)
Prolongación de PR-QT	-	1	-	-	3	-	2	-	-	2	8 (5%)
Segmento S-T anormal	-	-	-	-	3	-	2	-	-	1	8 (5%)
Reducción de voltaje QRS	6	1	2	-	-	-	2	-	-	3	11 (8.2%)
Bloqueo AV-GI	-	1	-	1	-	-	2	-	-	3	7 (4.5%)
Ecocardiograma											
Dilatación coronaria	10	7	3	3	8	4	2	4	12	8	61(39%)
Miocarditis	6	2	-	-	1	-	-	-	9	1	19 (12%)
Derrame pericárdico	-	1	2	2	1	-	-	2	-	1	9 (5.8%)
Discinesia ventricular	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	3 (1.9%)
Insuficiencia aórtica	-	-	-	1	2	-	-	-	-	1	4 (2.5%)
Insuficiencia mitral-tricuspléida	-	-	-	-	3	-	-	1	-	1	5 (3.2%)
Gammagrama de perfusión	3	-	3 normal	-	1 anormal	-	-	-	-	2	9 (5.8%)
Coronariografía anormal	6	-	1	-	1	-	-	-	-	-	8 (5%)
Estenosis coronaria	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3 (1.9%)
Trombosis coronaria	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	4 (2.5%)
Aneurisma > 8 mm	1	3	1	-	-	-	-	-	-	3	7 (4.5%)

*Insuficiencia mitral.

Resultados

Desde 1977, cuando fue comunicado el primer caso de EK en México, hasta junio de 2010, se registraron 155 casos de EK en publicaciones mexicanas.

Las épocas del año en que los pacientes fueron hospitalizados fueron principalmente primavera e invierno, seguidas del otoño, con pocos casos durante el verano; así se registró en 96 casos (62%) que correspondieron a 5 de las series.^{5,6,10,11,22}

Respecto del sexo, predominó el masculino, en proporción de 3.3:1. La mayoría de los 155 pacientes tenían entre 3 y 5 años; los pacientes de menor edad tenían entre 2 y 5 meses.

El diagnóstico se sustentó fundamentalmente en los signos básicos de la enfermedad (fiebre, hiperemia conjuntival no supurativa, exantema maculopapular no vesicular, lesiones en los labios, cavidad bucal y lengua), cambios agudos en la piel de las extremidades, como eritema y edema; así como adenitis cervical, además de otros signos agregados, entre los que se destacan: soplo precordial, dificultad respiratoria, dolor abdominal, disuria, hepatomegalia, artralgias, meningismo y crisis convulsivas (Tabla 1).

Cambios en las constantes de laboratorio

En 111 casos (71%) la velocidad de sedimentación globular estaba aumentada; se encontró leucocitosis con neutrofilia en 114 (73%); se presentó trombocitosis en 102

(66%); los niveles de proteína C-reactiva estaban elevados en 90 (58%); las transaminasas estaban más frecuentemente elevadas en los niños menores de 18 meses, y en 69 pacientes (44%) se encontraron valores de hemoglobina menores de 10 g/dl. A un grupo de pacientes menos numeroso que los que integraron las diferentes series durante el período revisado, se les hicieron exámenes de laboratorio adicionales: reacciones febriles, albúmina sérica, CPK, CMB, hemocultivo, cultivo faríngeo, urocultivo, reacciones cutáneas a coccidiomicosis y derivado proteico purificado para tuberculosis (PPD), inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE; en un grupo menor se solicitaron anticuerpos antimicoplasma, factor reumatoideo, anticuerpos anti-ADN y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). De los estudios de radiología, en 11 pacientes se encontraron infiltrados de tipo bronconeumónico y en 16 se observó cardiomegalia (Tabla 2).

Estudios cardiológicos

En 79 niños (51%), se registraron cambios electrocardiográficos diversos. A los 155 (100%) se les realizó ecocardiograma, en 61 (39%) se halló dilatación de las coronarias con predominio de las izquierdas, en 9 pacientes se observaron alteraciones valvulares, miocarditis en 19 (12%), derrame pericárdico en 9 (5.8%) (Tabla 3).

Tabla 4. Tratamiento y evolución en 155 pacientes con enfermedad de Kawasaki informados en México (1977-2010)

TRATAMIENTO-EVOLUCION	Vizcaino A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN	Quezada ChG	Del Angel A	Coria LJ	Gil VM	Informe casos aislados	TOTAL
Gammaglobulina 400 g/kg/4 días	-	-	1	1	15	2	0	-	-	1	20 (12.9%)
Gammaglobulina de 1 a 2 g/kg/día/única	-	-	4	7	12	5	15	15	18	6	84 (54%)
Retratamiento con gammaglobulina	-	-	-	-	3	-	-	2	3	2	11 (7%)
Aspirina 80-100 mg/kg/día	13	11	10	-	28	11	15	15	22	11	143 (92%)
Dipiridamol	6	3	-	-	3	-	-	-	12	6	30 (19%)
Pentoxifilina	-	-	-	-	2	-	-	-	-	4	6 (3.8%)
Pulsos metilprednisolona 30 mg/kg/día/3 días	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3 (1.9%)
Heparina infusión	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	4 (3%)
Prednisona	-	2	-	-	1	-	-	-	-	4	7 (4.5%)
Cirugía revascularización	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3 (1.9%)
Sin secuelas a 3 meses	10	13	10	8	27	17	10	15	17	4	124 (80%)
Aneurisma gigante	2	1	-	-	1	-	-	-	3	4	11 (7%)
Infarto de miocardio	1	1	-	-	-	-	-	-	-	6	8 (5%)
Muerte ruptura aneurisma	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.6%)
Muerte infarto de miocardio	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2 (1.2%)

Procedimientos terapéuticos y evolución

Ciento cuatro pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa, 20 (19%) de ellos en dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días; a otros 84 (54%) se les aplicó gammaglobulina intravenosa en dosis de 2 g/kg en una infusión de 12 horas. El tratamiento con aspirina, 80 mg/kg/día por 15 días y después 5 mg/kg/día por 10 a 12 semanas, fue administrado a un total de 143 pacientes (92%).

En 8 niños hubo necesidad de aplicar gammaglobulina por segunda ocasión, por persistencia o reaparición de la fiebre; en 3 de ellos se adicionaron también pulsos de metilprednisolona. Por otra parte, 30 pacientes recibieron dipiridamol, y 3, pentoxifilina (Tabla 4). En más de la mitad de los casos se utilizaron además antibióticos del tipo de las penicilinas.

En relación con la evolución, el tiempo de internación fue superior a los 15 días entre 1977 y 1987. En los años siguientes, con el uso de gammaglobulina intravenosa, la estadía hospitalaria se redujo a aproximadamente 8 días.

De 124 pacientes (80%) que asistieron a control en la consulta ambulatoria, 61 presentaron dilatación coronaria, de los cuales 51 que fueron seguidos por al menos 3 meses después de su egreso, continuaron con muy buena evolución. Once pacientes (7%) que presentaron aneurismas gigantes continúan bajo observación. En 8 pacientes (5%), los autores no registraron el seguimiento.⁸ La complicación más grave, el infarto de miocardio, se produjo en 8 niños (5%), de los cuales 2 permanecen bajo control y en 3 se llevó a cabo un procedimiento de revascularización^{5,16} (Tabla 4).

Tres pacientes fallecieron (1.9%), 1 por ruptura del aneurisma y 2 por infarto de miocardio.

Discusión

En la EK, el diagnóstico depende hasta ahora del buen juicio clínico y se la identifica con mayor frecuencia. Es bien conocido que afecta más a los niños de Japón y Corea, con una incidencia anual de 174 niños por 100 000 menores de 5 años.² Mientras que entre los de origen caucásico la incidencia es de 8 a 20 por 100 000 menores de 5 años, entre los de ascendencia hispana recientemente se comunicó que alcanza 11 por 100 000. En América latina no se tienen cifras exactas, pero se ha estimado en 3 por 100 000. En México, el primer informe data de 1977, 10 años después de la descripción de Kawasaki. Sin embargo, el número de informes de casos ha aumentado, pues tan sólo en los últimos 5 años se publicaron 4 series e informes aislados que suman 122 casos (78%) del total de los comunicados. Los

alcances de este trabajo incluyen lo registrado en México hasta junio de 2010, probablemente existan más casos identificados y tratados pero no publicados.^{2-21,33}

La EK es más frecuente en lactantes menores y preescolares, con máximos entre los 2 y los 5 años, pero puede diagnosticarse en menores de un año y adolescentes. En este informe se encontró un mayor número de casos entre los 3 y 5 años. Los niños con mayor riesgo de complicaciones y de tener una respuesta deficiente al tratamiento son los menores de un año.³⁴⁻³⁸ Con respecto al sexo, predomina el masculino, en general en una proporción de 1.5:1; la proporción en México fue de 3.3:1.²⁻²²

En lo relativo a la época del año en que se presentan más casos, son los meses de primavera e invierno, aunque en este informe el mayor número se registró durante la primavera.^{5,6,10,11,22,39,40}

Hasta ahora el agente causal no ha sido identificado. Durante más de 40 años se han sugerido muchos posibles, aunque en el último decenio se ha insistido en la participación de agentes infecciosos virales y bacterianos, entre éstos, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, virus parainfluenza, morbilivirus de la familia paramixovirus y bunyavirus. También se menciona la acción de toxinas superantigénicas con capacidad de expansión selectiva en células T VB2-VB8, que también fueron estudiadas en modelos con animales de donde se infirió la posibilidad de implicaciones en la génesis de esta enfermedad.^{3,27,28} Asimismo, han cobrado importancia las observaciones acerca de la participación de adenovirus y un nuevo coronavirus humano, el coronavirus New Haven, identificado en secreciones de vías respiratorias a partir de un lactante de 6 meses con enfermedad típica de Kawasaki. Además, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa, se encontraron 8 de 11 niños que dieron positivo para la infección por *Mycoplasma pneumoniae*.³ En una publicación reciente se consideró la participación del óxido nítrico y de especies reactivas de oxígeno producidos por los neutrófilos en las etapas agudas.^{24-26,28,29,41}

Hasta ahora los elementos más importantes para el diagnóstico se basan en los hallazgos clínicos; 137 de los pacientes cumplieron los 5 criterios principales de EK, aunque también observamos signos clínicos adicionales como hepatomegalia, dolor abdominal, artralgias y disuria. Se describieron otros datos clínicos menos frecuentes pero que es preciso tener presentes, entre éstos están la leuconiquia estriada, que consiste en bandas lisas –generalmente 2–,

paralelas a la lúnula de las uñas, que aparentemente son secundarias a edema periungueal;⁴² otro signo observado más en menores de un año es el enrojecimiento de la cicatriz de BCG, la cual se considera secundaria a una reacción cruzada^{10,20,43} de la proteína de choque térmico HPS 65 y su homóloga humana HPS. Por otra parte, la vesícula biliar hidrópica, el edema colónico y los nódulos pulmonares son manifestaciones raras pero deben ser consideradas cuando hay dolor abdominal en la etapa aguda y manifestaciones respiratorias persistentes.^{5,44-46}

En los casos de sospecha de EK catalogados como atípicos debemos tener presentes los siguientes datos útiles en el diagnóstico: fiebre por más de 9 días, exantema en piel por mayor tiempo y 3 signos básicos de la enfermedad: leucocitosis con neutrofilia, elevación de las transaminasas, albúmina menor de 3.5 g/dl y trombocitosis.³⁵ Existe también un puntaje para la predicción de aneurismas coronarios, diseñado por Harada,³ según el cual se considera de riesgo a aquel paciente con 4 o más puntos entre los días primero y noveno. Los parámetros son: sexo masculino, edad menor de un año, leucocitos > de 12 000/mm³, proteína C-reactiva > de 3 mg/dl, hematocrito > 35, plaquetas > 350 000/mm³, albúmina > 3.5 g/dl.³ En la Tabla 1 se muestran los elementos clínicos considerados en el diagnóstico de los niños en México; 15 de los casos fueron informados como atípicos.⁹

No existen estudios de laboratorio específicos, aunque en los 2 primeras semanas suele observarse con mayor frecuencia leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular, discreta elevación de bilirrubinas en el 10% de los pacientes, así como una elevación de transaminasas moderada en 40% de los casos; en el examen general de orina es posible hallar niveles de leucocitos elevados en 4 a 6 de cada 10 pacientes, trombocitosis con duración de 3 a 6 semanas, también la proteína C-reactiva en concentraciones mayores de 6 mg/l; se han recomendado otros estudios que sugieren vasculitis tales como: anticuerpos antinucleares (ANA) anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anticuerpos anticélulas endoteliales, los que no han demostrado plena utilidad y pueden ocasionar confusiones. La determinación de las fracciones MB de CPK son útiles para aquellos pacientes con cuadros más graves y con puntajes de riesgo que aumentan la susceptibilidad a presentar infarto; también se sugiere la determinación de triptófano y kynurinas en plasma por el método de cromatografía líquida, con lo que se encontraron niveles más elevados en pacientes con EK; éste es un método que, una vez validado, podría tener aplicación como índice de laboratorio útil para el diagnóstico. También para pacientes con cuadros atípicos se sugirió que la determinación de péptidos natriuréticos es un buen marcador de la evolución a infarto del miocardio y se ha recomendado adicionarlo a las pruebas diagnósticas.⁴⁷⁻⁵¹ De los hallazgos de laboratorio más firmes encontrados en este trabajo se destacan la leucocitosis con neutrofilia, elevación de VSG, elevación de PCR, trombocitosis, y en un 28%, la transaminasemia; la anemia se documentó en 44% de los casos como se expresa en la Tabla 2.

La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado bronconeumónico especialmente en aquellos pacientes que presentan tos y dificultad respiratoria en el 15% de los casos, aunque también los cambios radiológicos pueden ser provocados por neumonitis, derrames y nódulos pulmonares secundarios a vasculitis. En esta serie encontramos 7% con infiltrado de tipo neumónico.^{10,46}

El electrocardiograma puede ser normal en las primeras fases o mostrar cambios como taquicardia, prolongación del PR-QT y ondas Q anormales (datos de infarto); este estudio se encontró alterado en 23% de los pacientes. Entre los cambios encontrados predominó la taquicardia y el QTc prolongado.^{3,4-21}

La ecocardiografía es un estudio crucial en el diagnóstico y resulta necesaria en la fase aguda y dentro de los primeros 15 días independientemente del tratamiento adecuado y es especialmente importante en los niños con cuadros atípicos o incompletos que manifiestan fiebre y menos de 4 signos básicos. Este procedimiento se llevó a cabo en los 155 pacientes, mostrando cambios cardiológicos de diversa índole, entre los más relevantes están: la dilatación coronaria, en 39%, con predominio de las lesiones izquierdas; la miocarditis, en 12%, derrame pericárdico en 5.8%, y lesiones valvulares en 5.8%.^{3,4-22} Respecto de estas lesiones valvulares aórticas, mitrales y tricuspídeas y los cambios en el lumen arterial han sido informados con menos frecuencia, aunque este tipo de lesiones pueden esperarse como consecuencia de la inflamación de las válvulas cardíacas y cambios coronarios.^{3,30,53}

Existen otros procedimientos de mayor precisión utilizados en la identificación de lesiones coronarias; entre éstos están las gammagrafías de perfusión miocárdica y coronariografías, que fueron realizados en menos del 6% de los niños. También es posible solicitar la angiografía coronaria por resonancia magnética, que proporciona imágenes equivalentes a la angiografía coronaria, además informa sobre el flujo en las arterias dilatadas. Otros procedimientos, como la tomografía computarizada por haz de electrones, se utilizan para estimar las características del miocardio y ésta es útil para detectar isquemia miocárdica progresiva; también la tomografía computarizada multicorte es un recurso no invasivo comparable con la angiografía coronaria para visualizar estenosis arteriales en niños con EK. Últimamente se ha recomendado el empleo de tomografía computarizada dual como un recurso de mayor utilidad que el ecocardiograma Doppler color para la detección de alteraciones coronarias. No obstante, recientemente también se han descrito innovaciones tecnológicas a la ecocardiografía que permiten evaluar la respuesta al tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV) valorando con dispositivos especiales las paredes arteriales. Algunos de todos estos procedimientos en un futuro pueden constituir los estándares de diagnóstico y seguimiento en la EK.^{3,53-56} En México, en el Distrito Federal y en otras ciudades grandes, puede accederse a estas tecnologías, pero en el resto del país no se cuenta con ellas, por lo que los pacientes deben ser trasladados a otros centros médicos para realizar dichos estudios.

El tratamiento más utilizado es la aplicación de GGIV en dosis de 2 g/kg en dosis única para infusión de 12 horas, es el más aceptado y ha permitido reducir la prevalencia de aneurismas a menos del 5% y la mortalidad del 2% al 0.3%,¹⁴ aunque también se ha utilizado el esquema de GGIV en dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días, además de aspirina, 80-100 mg/kg/día. De acuerdo con la respuesta se puede repetir la dosis de GGIV o adicionar corticoides, especialmente en los casos refractarios.

También se han recomendado otros agentes terapéuticos, como ciclofosfamida, ciclosporina y ulinastatin, en un limitado número de casos.^{3,23,26}

Un producto a base de anticuerpos monoclonales contra el TNF-alfa, el infliximab, se ha utilizado con eficacia en casos de resistencia a la gammaglobulina.^{3,23,57} Otro anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa es el abciximab, que favorece la resolución más rápida de los aneurismas. Sin embargo estos fármacos requieren mayor experiencia clínica, las recomendaciones de los últimos 3 años citan la mejor efectividad en casos de recaída o resistencia utilizando pulsos de metilprednisolona adicionado a la gammaglobulina, en casos de recurrencia de la fiebre o resistencia a la GGIV incluso se ha recomendado la combinación como terapia inicial.⁵⁸⁻⁶¹

En los casos comunicados entre 1977 y 1987, 42 pacientes habían recibido tratamiento básico con aspirina, las series informadas después de esos años incluyen uso de gammaglobulina más aspirina; de acuerdo con los registros obtenidos, 20 niños se trataron con GGIV en dosis de 400 mg/kg/día asociada a aspirina en un período de 5 días. Los casos tratados con GGIV en dosis de 2 g/kg en dosis única y aspirina en dosis convencionales, fueron 84 (54%); en 11 niños, hubo necesidad de aplicar dosis adicionales de GGIV por persistir la fiebre; en 3 se utilizó metilprednisolona, es prudente comentar que éstos llevaban con fiebre más de una semana al momento de la admisión.

Los pacientes en quienes se aplicó GGIV en el curso de la primera semana en dosis de 2 g/kg, no presentaron alteraciones coronarias y el tiempo de hospitalización fue notablemente menor; 124 (80%) de los pacientes se siguieron por períodos de al menos 3 meses en las consultas ambulatorias y evolucionaron sin secuelas. Otros pacientes fueron seguidos entre 6 y 12 meses; en los casos con dilataciones, los autores refirieron que se controlaron de acuerdo con las estratificaciones de riesgo IV, de la *American Heart Association*.³

Se realizaron estudios encaminados a identificar si existen marcadores genéticos relacionados con riesgos de complicaciones en niños que padecen EK, y los polimorfismos encontrados en el gen HLA-E se asociaron con la posibilidad de presentar aneurismas coronarios. Por otro lado, las alteraciones de la matriz extracelular relacionadas con el procolágeno tipo III (PIIINP) y las metaloproteínas identificadas con biomarcadores en 35 adolescentes y adultos jóvenes que padecieron EK mostraron una asociación entre la concentración elevada de PIIINP y la gravedad de las lesiones coronarias; sin embargo, son necesarios más estudios confirmatorios al respecto.^{21,30,61-63}

En México, y probablemente en muchos países de las Américas, no conocemos el número de pacientes con EK y que han llegado a la edad adulta manifestando de manera temprana isquemia miocárdica.^{15,52}

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Primera edición, www.siicsalud.com: 26/1/2011

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

Bibliografía

- Kawasaki T, Kosaki F. Febrile oculo-orocutaneous acrodermatous syndrome with or without acute none. suppurative cervical lymphadenitis in infancy and childhood: clinical observations of 50 cases. *Allergy* 16:178-222, 1967.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K, Yanagawa H. Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: Nationwide survey. *Pediatr Int* 50:287-290, 2008.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Committee on rheumatic fever, endocarditic and Kawasaki Disease Council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long term management of kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic fever, endocarditic and Kawasaki disease, Council on cardiovascular Disease in the young. American Heart Association. *Circulation* 110:2747-2771, 2004.
- Rodríguez-Suárez S. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 34:53-57, 1977.
- Vizcaino-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinski PS. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 48:398-408, 1991.
- González-Galanares M, Urban-Vázquez H, Santamaría-Díaz M, Garbea-Robles MC. Enfermedad de Kawasaki en México. Análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 48:409-46, 1991.
- Rodríguez-Herrera R, Carbajal-Rodríguez L, Reynés-Manzur J, García-Piña C, Barrios-Fuentes R, y Cols. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 22(2):97-103, 2001.
- Frenkel-Salamón M, Ocaña-García LA, Bautista-Santos A, Cortina-Ramírez M, Cortina-Watson J. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en ocho casos del Centro Médico ABC. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 49(2):66-72, 2004.
- Coria-Lorenzo JJ, Cervantes-Parra V, Urtiz-Jerónimo F, Reyes-López A, Coria-Guerrero JA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización. *Rev Mex Pediatr* 7(1):9-15, 2007.
- Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico twenty cases report from the hospital infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 77(4):299-307, 2007.
- Quezada-Chavarría G, Ramírez-Serrallonga R, Salazar-Salas J, Fernández-Gómez I, Esparza-Pérez RI. Enfermedad de Kawasaki análisis de 17 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 47(1):61-64, 2009.
- Del Angel-Aguilar A, Rodríguez-Herrera R, Díaz-Luna JL, Escárcega-Fujigaki P, Hernández-Peredo G, Alonso-Acosta JG y col. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en un hospital de segundo nivel. *Rev Enf Infecciosas Pediatr* 22:70-76, 2009.
- Coronel-Rodríguez W, Tello GI, Erdmenger-Orellana J, Coria-Lorenzo JJ, Gómez-Barreto D. Síndrome de Kawasaki. paciente de menor edad reportado en la casuística del Hospital Infantil de México Federico Gómez y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 59:430-435, 2002.
- Castillo-Machado R, Coria-Lorenzo JJ, Espinoza-Oliva M, Gómez-Barreto D. Síndrome de Kawasaki asociado a infección por *Streptococcus pyogenes* informe de un caso y revisión de la literatura. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 8(4):105-108, 1999.
- Cervantes-Salazar JL, Calderón-Colmenero J, García-Montes JA, Patiño-Bohena y Col. Enfermedad de Kawasaki, conceptos sobre la cirugía de revascularización coronaria en edad pediátrica. *Arch Cardiol Mex* 76:75-79, 2006.
- Alva-Espinoza C, Díaz-Aranzo A, Mojarrá-Ríos TA, Jiménez-Zepeda D. Enfermedad de Kawasaki diagnóstico ecocardiográfico de los aneurismas coronarios. Informe de dos casos. *Arch Inst Cardiol Mex* 65:73-75, 1995.
- Rodríguez-Herrera R, Carbajal-Rodríguez L, Reynés Manzur JN, Mora-Tiscareño A, Zarco-Román J. Enfermedad de Kawasaki complicada con aneurisma gigantes e infarto. 27(3):128-132, 2006.
- Vargas-Barron J, Andrade-Freire A, Attie F. Diagnostico con ecocardiografía bidimensional y doopler de aneurisma coronario en un niño mexicano con Kawasaki. *Arch Inst Cardiol Mex* 58:227-229, 1988.
- Castañeda-Narváez JL, Rojas-Capriles C, Hernández-Porras M, Hernández-Tepichin. Enfermedad de Kawasaki evolución clínica cambiante que hace dudar al clínico. *Rev Enf Infecciosas Pediatr* 1(3):103-105, 1988.
- García-Pavón S, Staines-BooneT Hernández-Bautista V, Yamazaki MA. Reactivación de la vacuna BCG en la enfermedad de Kawasaki: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Alerg Mex* 53(2):76-78, 2006.
- Careaga-Reyna G, Ramírez-Castañeda S, Ramírez-Castañeda A, Anza-Costabile L. Revascularización miocárdica en una paciente pediátrica con enfermedad de Kawasaki. *Rev Mex Cardiol* 19(3):152-155, 2008.
- Gil-Veloz M, Flores-Ruiz EM, Beirana-Palencia LG, Miranda-Novales MG, Huerta-García GC, Solórzano-Santos F. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch Cardiol Mex* 79(1):11-17, 2009.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Factores de Riesgo para Tromboembolismo Venoso

Goldhaber SZ

Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[Risk Factors for Venous Thromboembolism]

Journal of the American College of Cardiology 56(1):1-7, Jun 2010

La evaluación cuidadosa de los factores de riesgo puede reducir la proporción de casos de tromboembolismo venoso. Dado que la mayor parte de los episodios se predicen en pacientes ambulatorios, se destaca la necesidad de detectar esas variables de riesgo para reducir la prevalencia de esta enfermedad.

Se estima que el tromboembolismo venoso (TEV) se asocia con 100 000 a 180 000 muertes anuales sólo en EE.UU. Asimismo, sus secuelas, como el síndrome posttrombótico y la hipertensión pulmonar crónica, se vinculan con mayor morbilidad y deterioro de la calidad de vida y del estado funcional.

Se considera que los factores de riesgo relacionados con la trombosis venosa profunda (TVP) y las embolias pulmonares (EP) difieren de los factores de riesgo coronario. Sin embargo, el TEV también es una enfermedad vascular, por lo cual los factores de riesgo podrían resultar similares a los asociados con la cardiopatía coronaria y, en muchos casos, estas variables podrían modificarse mediante cambios en el estilo de vida.

No sólo no se ha definido la duración óptima de la anticoagulación, sino que la mayor parte de las revisiones actuales se efectúa con datos de enfermos internados. No obstante, las tres cuartas partes de los episodios de TEV se describen en pacientes ambulatorios, aunque existe una relación entre estos eventos y el antecedente de una internación previa.

En el presente ensayo, el autor llevó a cabo una revisión acerca de los factores de riesgo para TEV, en la cual se destaca la superposición entre las variables asociadas con trombosis arterial y venosa, por un lado, y las repercusiones de la profilaxis durante la internación y en la etapa posterior sobre el riesgo de TEV, por el otro.

Registros disponibles

La mayor base de datos de pacientes que incluyeron sólo enfermos con EP (con la exclusión de individuos con TVP aislada) es el *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER). En esta base de datos internacional (n = 2 454), se verificó una tasa de mortalidad del 15% en los primeros 3 meses. Los factores de riesgo vinculados a una mayor letalidad fueron la edad mayor de 75 años, el cáncer, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En el Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica venosa (RIETE), una base de datos que incluyó 15 520 sujetos con EP y TVP, la edad, el cáncer y la inmovilización de origen neurológico se asociaron con

aumento de la mortalidad. Asimismo, en la *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology* se integraron 2 cohortes estadounidenses (n = 21 680) en las cuales se verificó una mortalidad del 11% durante las 4 semanas posteriores a un primer episodio de TEV.

Superposición de factores de riesgo

En distintos ensayos se describió una posible asociación entre la TEV y la aterosclerosis. Así, en el estudio JUPITER (n = 17 802), la administración de rosuvastatina en pacientes de ambos sexos aparentemente sanos pero con niveles elevados de proteína C-reactiva se relacionó con un descenso de la incidencia de TEV en comparación con el uso de placebo. Se presume la existencia de un vínculo entre los marcadores de inflamación y la trombosis venosa, si bien no se ha demostrado una relación causal. Por otra parte, en el contexto de 16 años de seguimiento de las participantes del *Nurses' Health Study* (n = 112 822), la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión se asociaron con un incremento del riesgo relativo de EP. Además de las variables nutricionales y del estrés psicosocial, en otros ensayos se destacó la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y el TEV. En un metanálisis de 21 estudios (n = 63 552), la presencia de obesidad, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia se vinculó con mayor riesgo de TEV. Esta asociación brinda un mejor fundamento para la búsqueda individual, la modificación de los factores de riesgo y la posibilidad de establecer intervenciones.

Factores de riesgo en pacientes internados

Se dispone de diferentes escalas y sistemas de puntaje para identificar los pacientes con mayor riesgo, en quienes pueden administrarse dosis preventivas de anticoagulantes. La alta mortalidad asociada con la EP supera los índices de letalidad del infarto de miocardio, por lo cual se hace énfasis en la necesidad de mejorar las estrategias de prevención. En las normativas del *American College of Chest Physicians* se sugiere que cada institución debe elaborar sus recomendaciones formales a fin de evitar el TEV. A pesar de la eficacia de esas medidas para reducir el riesgo de EP y TVP, estas estrategias no se aplican con la frecuencia necesaria. Según el autor, la profilaxis es rentable y tanto los sistemas electrónicos de vigilancia como la supervisión de las historias clínicas por parte de miembros del hospital pueden reducir la incidencia de TEV sintomático.

De acuerdo con la base de datos de la *National Hospital Discharge Survey* (NHDS), los pacientes internados con cáncer tienen una incidencia de TVP y EP que duplica la de los otros enfermos. Esta mayor proporción de casos es más elevada en presencia de carcinoma pancreático y durante el primer año de seguimiento. Se dispone de menos información vinculada con la probabilidad de diagnóstico posterior de cáncer en un paciente con una nueva TVP, aunque se estima que el riesgo anualizado es de 1.3 caso por cada 100 personas al año.

Asimismo, en los datos de la NHDS, la insuficiencia cardíaca se ha relacionado con mayor probabilidad de EP y TVP. En coincidencia, en un metanálisis se observó que los pacientes internados por una agudización de la EPOC

presentan mayor prevalencia de EP. Del mismo modo, se ha señalado que los enfermos con síndrome nefrótico se caracterizan por mayor incidencia de TEV y de tromboembolismo arterial.

Otros factores de riesgo

Entre los parámetros asociados con TEV recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante se mencionan la inmovilización, el cáncer y la EPOC. Una de las principales dificultades en la terapia del TEV es la decisión de instaurar anticoagulación por un tiempo limitado o en forma permanente. Se consideran factores de riesgo de recidiva de TEV, tras la suspensión de los anticoagulantes, el sexo masculino, el índice de masa corporal elevado y los bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Se propuso que la determinación de los niveles de dímero D y de la generación de trombina podría ser útil para evaluar el riesgo de recidiva después de la suspensión de la terapia, aunque no se dispone de información suficiente para establecer una recomendación. En cambio, se ha sugerido el uso de dosis flexibles de tratamiento anticoagulante como una alternativa a la utilización de dosis fijas, aunque los datos disponibles parecen favorecer la implementación de anticoagulación en dosis fijas por períodos limitados (en TEV provocado) o indefinidos (en TEV idiopático).

Se destaca que existen factores genéticos asociados con mayor riesgo de TEV, entre los que se mencionan el factor V de Leiden y las mutaciones del gen de la protrombina. Estos parámetros se relacionan con mayor probabilidad de un evento inicial de TEV, aunque su repercusión sobre el riesgo de TEV recurrente es menor. Así, es complejo definir la predisposición genética real para esta enfermedad, ya que se describieron diversos polimorfismos genéticos mediadores de la inflamación y el metabolismo de los lípidos que podrían formar parte de la patogenia. La evaluación de la trombofilia se asocia con alto costo y no parece relacionarse con cambios en la duración del tratamiento anticoagulante elegido. El autor propone la realización de un panel básico de estudios en el cual se incluya el factor V de Leiden, las mutaciones del gen de la protrombina y los anticuerpos anticardiolipinas.

En relación con los vuelos prolongados, si bien sus repercusiones sobre el riesgo de TEV han alcanzado gran difusión, se trata de una complicación infrecuente. En una revisión sobre los eventos de TEV asociados con los viajes prolongados, se describió una relación dependiente de la duración, con un aumento del riesgo del 18% por cada 2 horas de travesía. En los sujetos de alto riesgo se recomienda la aplicación de una dosis de profilaxis de heparina de bajo peso molecular o el uso de medias de compresión gradual antes del viaje.

En otro orden, el investigador hace hincapié en la importancia de la evaluación de los pacientes ambulatorios. Los factores de riesgo de interés incluyen los antecedentes de TEV, la insuficiencia venosa, el embarazo, los traumatismos y la inmovilización. Según los datos del *Worcester Venous Thromboembolism Study*, las tres cuartas partes de los eventos de TEV se producen en pacientes ambulatorios, si bien el 23% de estos enfermos había sido operado en el trimestre previo y un 36% había requerido una internación en el mismo período. La hipercoagulabilidad de las embarazadas parece atribuirse a un efecto protector sobre el riesgo de hemorragia durante el parto. En estas pacientes, la evaluación habitual de trombofilias en el contexto de un TEV no parece rentable. Los anticonceptivos orales incrementan también el riesgo de TEV, aunque la probabilidad es menor en las combinaciones que incluyen desogestrel o gestodeno. Asimismo, se verifica mayor susceptibilidad al TEV en las pacientes posmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal, en especial durante el primer año de tratamiento.

En los pacientes pediátricos, el TEV compromete con mayor frecuencia los miembros superiores y suele asociarse con el uso de catéteres venosos centrales. La mayor incidencia corresponde a los recién nacidos y a los adolescentes, en especial a las mujeres.

Conclusiones

El autor asegura que la evaluación cuidadosa de los factores de riesgo puede reducir la proporción de casos de TEV. Destaca como variables de importancia la cirugía general, la inmovilización, la insuficiencia cardíaca, la EPOC y los antecedentes de TEV. Asimismo, menciona la relevancia de otros factores de riesgo vascular, como el tabaquismo, el sobrepeso, la hipertensión y la dislipidemia, entre otros. Además, la asociación entre el antecedente de una internación y la posibilidad posterior de un TEV ambulatorio resulta relevante para definir la necesidad de profilaxis en el momento del alta hospitalaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/115858

2 - Comparación de las Dosis de Clopidogrel y Aspirina en el Síndrome Coronario Agudo

Mehta SR, Bassand JP, Yusuf S y colaboradores

McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, Canadá; University Hospital Jean-Minjoz, Besançon, Francia y otros centros

[Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes]

New England Journal of Medicine 363(10):930-942, Sep 2010

No se reconocen diferencias significativas entre el uso de dosis convencionales o duplicadas de clopidogrel y la administración de dosis bajas o elevadas de aspirina durante los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo.

El clopidogrel y la aspirina se utilizan en forma habitual para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, aunque no se han definido las dosis óptimas. En los estudios más recientes se ha evaluado la duplicación de las dosis de carga y mantenimiento de clopidogrel, las cuales parecen asociarse con una inhibición plaquetaria más rápida y uniforme. De todos modos, la incertidumbre para definir la dosis óptima de aspirina para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ha motivado gran variabilidad en la indicación de este fármaco en las distintas áreas geográficas. Mientras las normativas europeas proponen dosis menores de 100 mg/día, las recomendaciones estadounidenses emplean dosis mayores (160 a 325 mg diarios). Si bien las comparaciones indirectas entre los ensayos permiten sospechar que el riesgo de reducción de eventos vasculares es similar para las diferentes dosis, se advierte que la probabilidad de complicaciones hemorrágicas parece depender de la dosis administrada.

En este contexto, se describen los datos del estudio *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events - Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes* (CURRENT-OASIS 7), diseñado para determinar si la duplicación de la dosis habitual de carga y



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

mantenimiento de clopidogrel es superior al uso de dosis convencionales o de esquemas con dosis bajas o elevadas de aspirina en sujetos con síndrome coronario agudo (SCA).

Pacientes y métodos

El estudio CURRENT-OASIS 7 se llevó a cabo entre 2006 y 2009. Participaron individuos adultos con SCA sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST. Se incluyeron pacientes con marcadores bioquímicos de lesión miocárdica, necesidad de evaluación por angiografía coronaria y posibilidad de realización de una angioplastia percutánea.

En el protocolo, los enfermos fueron divididos de forma aleatoria con un diseño factorial, con una primera selección entre el uso de dosis convencionales (carga de 300 mg y mantenimiento de 75 mg por día) o duplicadas (carga de 600 mg con mantenimiento de 150 mg diarios) de clopidogrel y un segundo componente en el cual se indicó una dosis diaria baja (75 a 100 mg) o elevada (300 a 325 mg) de aspirina, precedida por una carga superior a 300 mg. Se permitió el uso de otros fármacos con efectos hematológicos de acuerdo con la opinión del médico tratante.

Se definió como criterio principal de valoración, el tiempo transcurrido hasta la mortalidad cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) dentro de los primeros 30 días. Entre los criterios secundarios se mencionan un parámetro compuesto (mortalidad de causa cardiovascular, IAM, ACV o isquemia recurrente), los componentes individuales del criterio principal y la mortalidad por todas las causas. En el subgrupo de pacientes que requirió angioplastia se evaluó como criterio secundario la reestenosis, definida o probable, de la prótesis endovascular (*stent*). El criterio principal de seguridad fue la hemorragia grave.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas. Se calcularon los *hazard ratio* (HR) para las comparaciones entre grupos. Se definió un umbral de $p \leq 0.01$ para significación estadística en los análisis predefinidos de diferentes subgrupos de pacientes.

Resultados

Se incluyeron 25 086 enfermos, de los cuales 24 835 requirieron angiografía coronaria y en 17 263 se practicó angioplastia. En el subgrupo de 7 823 individuos en los que no se realizó esta intervención de revascularización, 45% de los pacientes no presentó lesiones arteriales significativas, 32.1% no requirió procedimientos intravasculares y 23.8% se consideraron candidatos a la cirugía de revascularización miocárdica (CRM).

Las características iniciales de los grupos definidos en función de las dosis de aspirina y clopidogrel fueron similares en todas las cohortes. La mediana del tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta la realización del cateterismo o la angioplastia en los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST o de IAM fue de 3.4 horas y 0.5 hora, respectivamente.

El criterio principal de valoración se verificó en el 4.2% de los individuos que recibieron la dosis duplicada de clopidogrel, en comparación con el 4.4% de los tratados con la dosis convencional (HR: 0.94; $p = 0.30$). Los datos correspondientes a cada componente individual de este criterio fueron similares. La tasa de mortalidad por todas las causas no difirió significativamente entre ambos grupos (2.3% y 2.4%, en orden respectivo; HR: 0.96; $p = 0.61$). En cambio, la incidencia de hemorragia grave fue de 2.5% en los enfermos que emplearon la dosis elevada y de 2% cuando se utilizaron dosis convencionales (HR: 1.24; $p = 0.01$). Esta mayor incidencia se asoció con una tasa más elevada de transfusiones de glóbulos rojos en los pacientes

que emplearon la dosis duplicada de clopidogrel. No se verificaron diferencias en la incidencia de hemorragia intracranial, letal o asociada con las CRM.

Por otra parte, el 4.2% de los participantes que recibió la dosis elevada de aspirina presentó un evento del criterio principal de valoración, en comparación con el 4.4% de los individuos en los que se administró la dosis baja (HR: 0.97; $p = 0.61$). Los resultados fueron similares para el análisis de los componentes individuales de este criterio de valoración. Se comprobó una reducción significativa en términos nominales de los casos de isquemia recurrente con el uso de dosis duplicadas en relación con las dosis habituales (0.3% y 0.5%, respectivamente; HR: 0.63; $p = 0.02$). Los índices de mortalidad fueron similares entre ambos grupos (HR: 0.87; $p = 0.10$). Si bien no se describieron diferencias en las tasas de hemorragia grave para ambas cohortes, en los sujetos tratados con altas dosis de aspirina se verificó una incidencia significativamente mayor de hemorragias leves (HR: 1.13; $p = 0.04$) y gastrointestinales ($p = 0.04$).

Asimismo, fue posible demostrar una interacción significativa en términos nominales entre los dos fármacos ($p = 0.04$). En los sujetos tratados con altas dosis de aspirina se observó una incidencia de 3.8% en el criterio principal de valoración cuando se indicó la dosis duplicada de clopidogrel, en comparación con el 4.6% de los individuos tratados con dosis habituales de este fármaco (HR: 0.82; $p = 0.03$). En cambio, no se describieron diferencias significativas entre los pacientes asignados a dosis convencionales o elevadas de clopidogrel que recibieron dosis bajas de aspirina (HR: 1.07; $p = 0.46$).

En los análisis de subgrupos se comprobó, entre otros, que el uso de la dosis elevada de clopidogrel se asoció con la reducción significativa de la reestenosis del *stent* en los sujetos que requirieron angioplastia (HR: 0.68; $p < 0.001$).

Discusión y conclusiones

La duplicación de la dosis del clopidogrel durante los primeros 7 días del tratamiento de un evento coronario no redujo la incidencia del criterio principal de valoración del trabajo (mortalidad de causa cardiovascular, IAM, ACV) en comparación con la indicación de una dosis convencional. Del mismo modo, el uso de dosis elevadas de aspirina no se asoció con la disminución de los nuevos casos de estos parámetros durante los primeros 30 días. No se comprobaron diferencias significativas en los criterios secundarios de valoración que incluyeron la isquemia recurrente. Aunque se verificó una reducción nominalmente significativa en el subgrupo de 17 263 sujetos que requirieron angioplastia y recibieron dosis elevadas de clopidogrel ($p = 0.03$), esta diferencia no alcanzó el umbral predefinido para los análisis de interacción ($p = 0.01$), si bien se reconoce que el resultado coincidió con las conclusiones de otros estudios y metanálisis previos. Por otra parte, se hace hincapié en que la duplicación de las dosis de clopidogrel se vinculó con la disminución significativa de la incidencia de trombosis del *stent* en el subgrupo de sujetos que requirieron angioplastia. La magnitud de este efecto se consideró similar a la observada en los ensayos en los cuales se administraron antagonistas del receptor de adenosina-difosfato (ADP).

El inicio precoz de la administración de estos antiagregantes plaquetarios coincide con las recomendaciones de un comité de expertos, con el objetivo de obtener beneficios antes del cateterismo cardíaco. Sin embargo, se admite que una importante proporción de enfermos presentó anatomía coronaria normal o se consideraron candidatos a una CRM, por lo cual se interrumpió precozmente la indicación de clopidogrel. Estos dos subgrupos de pacientes pudieron asociarse con la reducción del poder estadístico de los resultados para demostrar los beneficios de la duplicación de la dosis de clopidogrel.

Aunque se observan grandes variaciones en la dosis de aspirina indicada en diversas naciones, en este estudio no se demostraron diferencias entre el uso de dosis superiores a 75 mg o 100 mg diarios en cuanto al pronóstico o la incidencia de hemorragias graves. Por lo tanto, tanto la utilización de dosis bajas como de dosis elevadas en los primeros 30 días podrían considerarse opciones aceptables en esos pacientes.

En otro orden, se reconoce que la interacción nominalmente significativa entre la aspirina y el clopidogrel en términos del criterio principal de valoración fue un hallazgo no esperado sin mecanismos biológicos conocidos subyacentes; los autores interpretan que esta interacción pudo resultar fruto del azar.

Así, enfatizan en la ausencia de diferencias significativas entre el uso de dosis convencionales o duplicadas de clopidogrel y la administración de dosis bajas o elevadas de aspirina durante los primeros 7 días de una SCA en cuanto a la mortalidad cardiovascular, el IAM y el ACV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121314

3 - Comparación Aleatorizada entre la Evaluación Clínica más el Propéptido Natriurético Tipo B N-Terminal contra la Ergometría para la Toma de Decisiones en el Dolor Precordial Agudo de Origen Incierto

Sanchis J, Bosch X, Llacer A y colaboradores

University of Valencia, Valencia; University of Barcelona, Barcelona y otros centros participantes; España

[Randomized Comparison between Clinical Evaluation Plus N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Versus Exercise Testing for Decision Making in Acute Chest Pain of Uncertain Origin]

American Heart Journal 159(2):176-182, Feb 2010

Una nueva estrategia de evaluación del dolor precordial de origen incierto en la sala de emergencias, que combina un puntaje clínico de riesgo y la medición del propéptido natriurético NT tipo B, reduce el número de internaciones en comparación con la estrategia habitual que incluye sólo la ergometría.

Los pacientes con dolor torácico, sin cambios isquémicos electrocardiográficos y con niveles normales de troponina son un grupo de bajo riesgo, pero algunos con angina inestable pueden tener estas características. Es necesaria una evaluación cuidadosa, acompañada de resultados de estudios no invasivos, para decidir el alta o la internación de estas personas. La ergometría es la prueba más utilizada con este fin, aunque tiene limitaciones inherentes a la prueba de ejercicio, como los resultados dudosos y los falsos positivos. El ecoestrés, la perfusión miocárdica y la tomografía computarizada coronaria multicorte son todas alternativas muy promisorias. Sin embargo, necesitan mayor tiempo hasta su realización, lo que dificulta la decisión médica tomada en la sala de emergencias. Por este motivo, las herramientas de diagnóstico más simples y seguras serían muy valoradas para la toma de decisiones. Recientemente, los autores demostraron que el propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT pro-BNP) brinda información pronóstica adicional a la valoración clínica del riesgo en pacientes con dolor torácico

de origen incierto. El presente es un estudio aleatorizado realizado en 2 unidades de dolor precordial, en las cuales la ergometría es el método de diagnóstico habitual, la que fue comparada contra una nueva estrategia que combina un puntaje de riesgo clínico y el nivel de NT pro-BNP para decidir la conducta médica del alta o la internación.

Métodos

El estudio se realizó en forma prospectiva y aleatorizada con pacientes que asisten a la sala de emergencias con dolor precordial de origen incierto. Se incluyeron 320 sujetos provenientes de 2 centros especializados. Los criterios de inclusión fueron: dolor precordial de posible origen coronario según el juicio de los cardiólogos en servicio, sin isquemia en el electrocardiograma (ECG; desviación del segmento ST ≥ 1 mm o inversión de ondas T ≥ 2 mm) y con niveles de troponina dentro de los valores normales en al menos 2 determinaciones (al ingreso y luego de 8 horas desde el comienzo del dolor). Los criterios de exclusión fueron: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal (creatinina > 1.3 mg/dl), otras cardiopatías previas y enfermedades no cardíacas con una expectativa de vida menor de un año.

Las variables clínicas consideradas fueron los síntomas de presentación, los factores de riesgo coronario, antecedentes de enfermedad coronaria o de enfermedad vascular (arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular). Las características del dolor se evaluaron mediante un cuestionario predefinido que analiza la localización del dolor, irradiación, carácter, intensidad, síntomas asociados y antecedente de angina de pecho desencadenada por el ejercicio. El puntaje de riesgo se calculó con las siguientes variables: cuestionario de dolor precordial con ≥ 10 puntos (un punto), ≥ 2 episodios de dolor en las últimas 24 horas (un punto), edad mayor de 67 años (un punto), diabetes en tratamiento con insulina (2 puntos) e intervención coronaria percutánea previa (un punto). Se definió como de alto riesgo un puntaje ≥ 3 . La internación fue decidida si la ergometría arrojó un resultado positivo, un resultado no concluyente con una carga de ejercicio menor de 7 equivalentes metabólicos (Met), o incapacidad para realizar el ejercicio. Se otorgó el alta médica en caso de resultados negativos o no concluyentes pero con más de 7 Met en la prueba de ejercicio. Por otro lado, los pacientes con un puntaje clínico ≥ 3 puntos o < 3 puntos pero con NT pro-BNP > 110 ng/l fueron hospitalizados directamente. Si el puntaje clínico fue menor de 3 y el NT pro-BNP < 110 ng/l se les otorgó el alta médica. Todos los pacientes dados de alta fueron controlados ambulatoriamente una semana más tarde. El manejo de los pacientes internados fue el empleado habitualmente por los médicos actuantes.

El criterio principal de valoración fue la internación en el día del episodio de dolor. Los criterios secundarios de valoración fueron la mortalidad general o por infarto agudo de miocardio y la combinación de muerte, infarto, revascularización o reinternación por angina inestable en un año.

El análisis de regresión de Cox y las curvas de Kaplan-Meier se utilizaron para comparar los objetivos de valoración en ambos grupos de estudio.

Resultados

Ciento sesenta pacientes fueron asignados a cada grupo de estudio. En relación con las características basales de la población, la mitad tenía enfermedad cardiovascular, y un tercio, enfermedad coronaria previa. El dolor precordial fue típico (puntaje de dolor ≥ 10) en más de la mitad de los participantes y 42% presentaron ≥ 2 episodios de dolor en la últimas 24 horas. Los puntajes de riesgo clínico fueron similares para ambos grupos de estudio.

La nueva estrategia (puntaje clínico y medición de NT pro-BNP) redujo el número de internaciones respecto del grupo sometido a ergometría (90 pacientes [56%] en comparación con 110 pacientes [69%]; *odds ratio* [OR]: 0.6; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.4-0.9, $p = 0.03$). Con la nueva estrategia, los motivos de internación fueron el puntaje de riesgo ≥ 3 en 40 pacientes (29 de ellos con mayor valor de NT pro-BNP) y un puntaje de riesgo < 3 pero con elevación del NT pro-BNP, en 50 pacientes. Con la estrategia habitual (ergometría), la internación se decidió por prueba positiva ($n = 38$), resultado no concluyente ($n = 20$) e incapacidad para el ejercicio ($n = 52$). El diagnóstico de angina inestable fue descartado en 128 sujetos hospitalizados (65%), sin diferencia entre los grupos de estudio ($n = 60$ [60%] contra $n = 62$ [69%], $p = 0.30$).

Seguimiento al año

Sólo 3 pacientes fallecieron (0.9%), 16 (5%) tuvieron infarto agudo de miocardio, 11 (3.4%) fueron rehospitalizados por angina inestable y 53 (17%), revascularizados. La tasa de mortalidad o infarto y los criterios combinados de valoración fueron 5.3% ($n = 17$) y 21% ($n = 66$), respectivamente. No se observaron diferencias en la mortalidad y el número de infartos entre los grupos (estrategia habitual: 6.9% [$n = 11$]; nueva estrategia: 3.8% [$n = 6$], *hazard ratio* [HR]: 1.9; IC: 0.7-5.2; $p = 0.30$) ni con los criterios combinados de valoración (estrategia habitual: 24% [$n = 38$]; nueva estrategia: 18% [$n = 28$]; HR: 1.5; IC: 0.8-2.5; $p = 0.20$). La revascularización durante la internación relacionada con el episodio de dolor fue más frecuente en el grupo de estrategia habitual (18.1% [$n = 29$], contra 8.1% [$n = 13$]; $p = 0.01$). Por el contrario, la nueva estrategia se asoció con revascularización planificada luego del alta (5% [$n = 8$] frente a 0.6% [$n = 1$]; $p = 0.04$). Al considerar el total de revascularizaciones, las diferencias no fueron significativas entre ambos grupos (estrategia habitual: 20% [$n = 32$]; nueva estrategia: 13.1% [$n = 21$]; HR: 1.6; IC: 0.9-2.7; $p = 0.20$).

Discusión

El estudio mostró que una estrategia basada en la historia clínica y la medición de los niveles de NT pro-BNP, sin realizar una ergometría, redujo el número de internaciones en pacientes con dolor precordial de origen incierto, en comparación con la estrategia habitual que utiliza la ergometría para la toma de decisiones. Esta reducción de internaciones no se asoció con el incremento de eventos durante el seguimiento de un año, aunque la reevaluación ambulatoria parece necesaria, dado que varios pacientes fueron revascularizados con posterioridad.

Aproximadamente el 40% de los individuos con dolor precordial de origen incierto tienen incapacidad para realizar una prueba de ejercicio, lo cual se suma a la limitación para realizar una ergometría las 24 horas de todos los días del año, sin demoras para el paciente o para decidir una eventual internación. La decisión basada en la historia clínica puede ser adecuada en pacientes de alto riesgo pero no es satisfactoria en aquellos de bajo riesgo, en los cuales los datos clínicos aislados son insuficientes.

La isquemia coronaria induce cambios en la relajación y contractilidad miocárdica que desencadenan la liberación de péptidos natriuréticos, aun luego de períodos breves de isquemia sin cambios en la presión diastólica de ventrículo izquierdo. El valor pronóstico del NT pro-BNP se ha demostrado en el síndrome coronario agudo, aun con niveles de normales de troponina, y agrega una importante información en las unidades de dolor precordial.

De acuerdo con los autores, la nueva estrategia que combina la evaluación clínica y la medición del NT pro-BNP

en la sala de emergencias para pacientes con dolor precordial de origen indeterminado simplifica el tratamiento y la toma de decisiones, aunque serán necesarios estudios más amplios para establecer el impacto sobre los eventos en el seguimiento a largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113358

4 - Reparación Aórtica Endovascular o Cirugía Reparadora Abierta para la Enfermedad de Aorta Torácica Descendente: Revisión Sistemática y Metanálisis de Estudios Comparativos

Cheng D, Martin J, Turina M y colaboradores

University of Western Ontario, Londres, Canadá; University Hospital Zurich, Zurich, Suiza y otros centros participantes

[*Endovascular Aortic Repair versus Open Surgical Repair for Descending Thoracic Aortic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies*]

Journal of the American College of Cardiology
55(10):986-1001, Mar 2010

Dos opciones de tratamiento intervencionista para la enfermedad de la aorta torácica descendente en estudios no aleatorizados y beneficio para el tratamiento endovascular respecto de la cirugía a cielo abierto.

Desde el surgimiento de la reparación aórtica endovascular torácica (RAET), que utiliza *stents* en las enfermedades complicadas de la aorta torácica descendente, se debate acerca de la seguridad, la eficacia y la duración de estos procedimientos. Hasta hace poco tiempo, las opciones de tratamiento eran la cirugía reparadora a cielo abierto o el tratamiento clínico conservador, pero luego de la primera publicación sobre RAET en la década del 90, su utilización superó la evaluación adecuada de evidencias, tanto de los beneficios como de los riesgos. No se han realizado estudios aleatorizados que comparen la cirugía a cielo abierto con la RAET y la mayoría de las publicaciones describe estudios retrospectivos de casos y controles o cohortes. En ausencia de estudios aleatorizados, el metanálisis es necesario para clarificar la relación riesgo-beneficio de la RAET contra la cirugía reparadora a cielo abierto de la aorta torácica descendente.

El objetivo de esta investigación fue realizar un metanálisis actualizado de los estudios comparativos para determinar cuándo la RAET mejora la morbimortalidad en comparación con la cirugía a cielo abierto en adultos con enfermedad de la aorta torácica.

Métodos

Los estudios fueron identificados en Medline, *Cochrane Library*, INAHTA y EMBASE entre 1990 y marzo de 2009, así como aquellos obtenidos de presentaciones en forma de resumen de congresos de cirugía entre 2006 y 2009. Los trabajos de investigación potencialmente relevantes, de acuerdo con el título y el resumen, se seleccionaron para una revisión completa. Dos revisores independientes analizaron la inclusión de estudios basados en criterios preespecificados.

El seguimiento clínico incluyó mortalidad general, incidencia de paraplejía, disfunción renal, necesidad de transfusiones y complicaciones cardíacas (isquemia, infarto,

inestabilidad hemodinámica, síndrome de bajo gasto cardíaco y arritmias). Las endofugas se clasificaron como precoces (hasta el día 30) o tardías (en el seguimiento más allá de los 30 días).

Se realizó una metarregresión para medir el impacto de las características basales y las patologías sobre la mortalidad, el accidente cerebrovascular o la paraplejía. Se aplicó un análisis de sensibilidad para las siguientes variables: recolección prospectiva o retrospectiva de datos, inclusión de pacientes consecutivos o no consecutivos, grupos de control concomitantes o históricos.

Las características de los pacientes y los resultados se ingresaron en una base de datos y se analizaron mediante el *Comprehensive Meta-Analysis Software version 2*.

Resultados

En total, se identificaron 2 894 resúmenes y 42 estudios publicados en 59 artículos, con 5 888 pacientes que reunieron los criterios para ingresar en el metanálisis. Quince artículos describieron 4 estudios multicéntricos y de observación, 3 artículos describieron registros y los restantes fueron estudios de cohorte o en serie de pacientes con RAET contra grupos control, concurrentes o históricos. Las características basales mostraron que los pacientes del grupo de RAET fueron de mayor edad (en promedio, 3 años; $p < 0.001$) pero no difirieron en sexo, hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo respecto del grupo de cirugía a cielo abierto.

La mortalidad general a los 30 días fue menor para la RAET que para la cirugía abierta (*odds ratio* [OR]: 0.44; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.33-0.59), pero no difirió significativamente al año (OR: 0.73; IC: 0.53-1.02) ni a los 2 a 3 años (OR: 0.92; IC: 0.63-1.34).

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) fue similar para ambos tipos de intervenciones (OR: 0.75; IC: 0.50-1.13). En un subanálisis, el riesgo de ACV se redujo significativamente en el grupo de RAET cuando sólo se consideraron los estudios multicéntricos (OR: 0.46; IC: 0.25-0.85).

La paraplejía o paraparesia (permanente o temporaria) fue significativamente menor en los pacientes sometidos a RAET (OR: 0.42; IC: 0.28-0.63).

En comparación con la cirugía abierta, varios resultados fueron significativamente mejores con RAET: insuficiencia renal (OR: 0.40; IC: 0.25-0.63), reoperación por sangrado (OR: 0.26; IC: 0.11-0.62) e incidencia de transfusiones (OR: 0.01; IC: 0.002-0.04). Otros resultados que mejoraron con la RAET fueron las complicaciones cardíacas y respiratorias y las neumonías (combinadas, OR: 0.23; IC: 0.12-0.44). Además, los pacientes sometidos a RAET mostraron menor tiempo de estadia hospitalaria y de permanencia en terapia intensiva.

Los resultados clínicos que no mejoraron en el grupo de RAET respecto de la cirugía aórtica abierta fueron infarto de miocardio, complicaciones isquémicas, complicaciones vasculares, infecciones de la herida, fístula aorto-esofágica, lesión del nervio laríngeo, lesión del nervio frénico, disección o rotura posoperatoria y necesidad de reintervención.

La incidencia de endofugas fue de 12.1% (IC: 13.0-17.4) en los estudios que informaron sobre este resultado y no fue posible distinguir entre endofugas precoces o tardías por la ausencia de datos detallados en los estudios. La migración o la fractura del *stent* se informó rara vez.

La metarregresión según la edad basal de los pacientes no modificó los resultados beneficiosos de la RAET respecto de la cirugía abierta. Los OR para mortalidad, ACV o paraplejía no difirieron entre estudios prospectivos y retrospectivos, con controles históricos o concomitantes o la inclusión de pacientes consecutivos o no consecutivos.

Los datos de registros mostraron una disminución significativa de las complicaciones con la RAET, además de una reducción de la mortalidad general, el ACV, el infarto de miocardio y la insuficiencia renal (la paraplejía no fue informada en estos registros). Sin embargo, la confiabilidad de los registros es menor que la de los estudios comparativos, ya que cuentan con un número escaso de pacientes tratados con RAET y, la mayoría de ellos, con lesión aórtica traumática.

Discusión

Este metanálisis de estudios comparó la RAET con la cirugía a cielo abierto para el tratamiento de la enfermedad de la aorta descendente. En general, la información sugiere que la RAET disminuye el riesgo de mortalidad a los 30 días, aunque esto no sucedió al año de seguimiento. Según los investigadores, se requerirán otros estudios, preferentemente aleatorizados, para definir ese beneficio. Asimismo, la RAET parece disminuir la incidencia de paraplejía, con consecuencias importantes sobre la funcionalidad y la calidad de vida. Otro beneficio importante reside en la reducción de la insuficiencia renal, las transfusiones, las reoperaciones por sangrado y las complicaciones cardíacas, neurológicas y respiratorias, y el menor tiempo de internación o permanencia en terapia intensiva.

Los resultados de este metanálisis necesitan ser interpretados teniendo en cuenta que la selección para RAET o cirugía a cielo abierto fue tomada por el cirujano actuante.

En conclusión, según los autores, los datos de los estudios no aleatorizados sugieren que la RAET puede disminuir la mortalidad temprana, la paraplejía, la insuficiencia renal, las transfusiones, la reoperación por sangrado, las complicaciones cardíacas, la neumonía y los días de internación, respecto de la cirugía aórtica abierta. El beneficio sostenido sobre la mortalidad no fue probado por este estudio.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/113365

5 - Síndrome Cardiorrenal: Nuevas Perspectivas

Bock JS, Gottlieb SS

University of Maryland School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

[Cardiorenal Syndrome: New Perspectives]

Circulation 121(23):2592-2600, Jun 2010

El tratamiento del síndrome cardiorrenal basado en los conceptos fisiopatológicos tradicionales puede empeorar el estado de estos pacientes. Los autores presentan nuevos aspectos de su fisiopatología y analizan las alternativas terapéuticas actuales.

La estabilidad hemodinámica depende de las interacciones entre los riñones y el corazón, y es infrecuente que la insuficiencia grave de algunos de estos órganos se produzca en forma independiente del otro. Sin embargo, aún se debate sobre la definición del síndrome cardiorrenal (SCR). La comprensión de la fisiopatología de éste permitirá dirigir el tratamiento a interrumpir el ciclo de retroalimentación entre estos órganos. En 2004, un grupo de investigadores del *National Heart, Lung, and Blood Institute* definió el SCR como un trastorno en el cual el tratamiento de la

insuficiencia cardíaca (IC) está limitado por el deterioro de la función renal (DR). Esta definición fue criticada por su simplicidad. Cada órgano disfuncional puede iniciar y perpetuar la enfermedad del otro mediante sendas comunes de retroalimentación hemodinámicas, neurohormonales e inmunitarias. Además, el uso apropiado del término SCR debería corregir el concepto de que el DR en la IC es una consecuencia directa de la hipoperfusión renal atribuible a la disminución de la función sistólica ventricular izquierda, dado que no es el único mecanismo presente.

El objetivo de este trabajo consistió en exhibir cómo el corazón y el riñón pueden interactuar de modo desfavorable.

Epidemiología

El 30% de los pacientes internados por una exacerbación aguda de la IC poseen antecedentes de insuficiencia renal y el 30% tiene niveles de creatinina superiores a lo normal. También se observó que sólo un 17% de una cohorte de pacientes con IC posee depuración de creatinina superior a 90 ml/min. El DR es uno de los factores de riesgo más graves de evolución adversa y de mortalidad en estos pacientes. El índice de filtración glomerular (IFG) basal es un importante factor que predice la mortalidad de los pacientes con IC, en mayor grado que la fracción de eyección o la clasificación funcional. Los niveles elevados de creatinina en la internación son predictivos de reinternación y de muerte.

Los individuos con insuficiencia renal crónica están expuestos a un riesgo más elevado de padecer complicaciones cardiovasculares. Además, en un metanálisis se halló que las personas con enfermedad renal primaria tienen mayor probabilidad de fallecer por causas cardiovasculares que renales, lo cual no podría atribuirse estrictamente a la enfermedad aterosclerótica. También se observó que la recuperación de la función renal mediante el trasplante puede mejorar la función cardíaca.

La asociación entre la cardiopatía hipertensiva y la IC con fracción de eyección normal es frecuente en los sujetos con enfermedad renal avanzada o terminal. Los pacientes renales con hipertrofia ventricular izquierda tienen mayor índice de complicaciones coronarias, de aparición de IC y de marcadores de uremia en comparación con aquellos que poseen una masa ventricular normal.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiorenal

Tradicionalmente se consideró que la disminución progresiva del IFG, propia de la IC, provoca la reducción de la perfusión renal que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), promueve la retención hidrosalina, disminuye la perfusión glomerular y estimula la secreción de hormonas que conducen a la fibrosis ventricular, hechos presentes en la IC. También se conoce que el incremento de la contractilidad y del gasto cardíaco puede mejorar el flujo urinario y otros indicadores de la perfusión visceral. En un ensayo realizado en sujetos con IC congestiva descompensada aguda no se encontró correlación entre la función renal basal y el índice cardíaco, y la mejora de este último no modificó la función renal ni evitó la muerte o las reinternaciones. Esto sugiere que la teoría del bajo flujo circulatorio visceral es insuficiente para dirigir la terapia del SCR.

El gasto cardíaco depende del gradiente de presión en las redes capilares del cuerpo. La IC se caracteriza por el aumento de la presión venosa central que disminuye este gradiente a través de los capilares glomerulares. Algunos datos indican que el aumento de la presión venosa renal (PVR) e intraabdominal promueve el DR progresivo en los pacientes con IC. Está demostrado que una PVR > 20 mm Hg disminuye la diuresis y que el flujo circulatorio renal se reduce ante el incremento de la presión de las arteriolas eferentes. El incremento de la PVR disminuye la diuresis y el flujo

circulatorio renal en mayor grado que la hipotensión arterial. Esto también sucede con la compresión extrínseca de las venas. Se comprobó que la descompresión abdominal de los pacientes traumatizados con síndrome compartimental abdominal mejora la insuficiencia renal oligúrica. En un grupo de pacientes con IC descompensada aguda, el 60% tenía aumento de la presión intraabdominal (PIA) (≥ 8 mm Hg) sin sintomatología abdominal. Estos pacientes tenían un IFG basal significativamente menor que aquellos con PIA normal. La congestión venosa es un importante mediador de la insuficiencia cardiorenal, como fue demostrado mediante la correlación entre la presión de la aurícula derecha y los niveles de creatinina sérica, y entre el DR y el aumento de la presión venosa central.

El aumento del tono adrenérgico participa en la aparición de la IC mediante la disminución de la densidad de receptores beta adrenérgicos en el miocardio ventricular, y también la vasoconstricción renal mediada por los barorreceptores, la activación de los nervios simpáticos renales y la liberación de catecolaminas. En pacientes con hipertensión resistente al tratamiento se observó que la desnervación renal incrementa el IFG. Este procedimiento también disminuye la liberación de noradrenalina renal, la actividad de renina plasmática y la presión arterial. Los autores señalan que el concepto de la participación del sistema nervioso simpático renal requiere mayor investigación.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) bloquean el SRAA cardíaco y disminuyen el tono adrenérgico, evitan la fibrosis miocárdica y mejoran la función endotelial. No obstante, se desconocen sus efectos beneficiosos y adversos a largo plazo con respecto al papel de la inhibición del SRAA en la función renal de los sujetos con IC. Estos fármacos ejercen un efecto protector del DR en los individuos hipertensos y con nefropatía diabética. Tanto los IECA como los bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) incrementan los niveles de angiotensina II (AT-II) en forma dependiente de la dosis, lo que puede contribuir directamente al DR. Este mediador aumenta la secreción de citoquinas y estimula los fibroblastos, con la consiguiente inflamación y fibrosis renal.

Se considera que las neurohormonas precipitan la cascada de daño oxidativo que conduce a la disfunción endotelial sistémica, a la inflamación y a la muerte celular en el SRC. La AT-II estimula la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en los miocitos vasculares y cardíacos, y en el epitelio tubular renal. El daño oxidativo y la activación del SRAA son eslabones comunes entre la IC progresiva y la DR. Las ROS inactivan el óxido nítrico, lo cual explica en forma parcial la disfunción endotelial y el deterioro de la contractilidad miocárdica observado en la IC. En distintos modelos experimentales se observó que los agentes antioxidantes, como también los IECA y los BRA, pueden aumentar la disponibilidad de óxido nítrico y evitar el daño oxidativo provocado por la AT-II.

La anemia es un hallazgo frecuente en los sujetos con IC y enfermedad renal crónica, y puede contribuir a un estado oxidativo alterado, ya que la hemoglobina tiene propiedades antioxidantes. La anemia y la disminución de la eritropoyetina (EPO) pueden empeorar el SRC; de hecho, estos pacientes suelen ser anémicos. La anemia aumenta el tiempo de internación y el índice de reinternaciones en los sujetos con IC. A pesar de que el estado inflamatorio sistémico reduce la sensibilidad a la EPO, los pacientes con IC y DR suelen tener niveles bajos de esta hormona. La carencia de EPO podría agravar la IC, dado que esta hormona puede evitar la apoptosis de los miocitos y de las células renales. En un ensayo no controlado con placebo la administración de EPO mejoró la

disnea y los niveles de creatinina. Los autores señalan que aún resta aclarar si la anemia es un marcador del DR y la IC progresivos o un mediador del SRC.

No se encontraron beneficios clínicos con las terapias basadas en el antagonismo de los receptores para arginina vasopresina o adenosina. Tampoco se observó que los péptidos natriuréticos endógenos empeoraran la función cardíaca o renal.

Aspectos terapéuticos

La IC y el DR tienen un efecto sinérgico que empeora los resultados terapéuticos en comparación con cada enfermedad por separado. Los autores consideran que los médicos también son responsables de este hecho, debido a que son reticentes a prescribir ciertos fármacos o bien dan el alta a los pacientes con una resolución inadecuada del cuadro, lo que provoca aumento de las reinternaciones. Frecuentemente, los pacientes internados por IC descompensada no reciben tratamiento con IECA debido al temor del incremento de la creatinina plasmática. No obstante, están demostrados los beneficios de estos fármacos y que los pacientes con IC que no los emplean evolucionan de manera adversa. A pesar de que tanto los IECA como los BRA disminuyen la función renal, sus beneficios superan el riesgo. Los resultados de un estudio cooperativo que evaluó enalapril señalan que los pacientes pueden tolerar cierto grado de incremento de la creatinina, por lo que se requerirían estrategias asociadas para paliar esta situación. Está demostrado que los IECA disminuyen la progresión y la muerte de los pacientes con IC y los autores consideran válido su empleo, a menos que se demuestren con claridad sus efectos adversos.

Los diuréticos forman parte del tratamiento habitual de la IC. Las dosis elevadas de diuréticos de asa aumentan los niveles de creatinina y de urea, provocan alcalosis metabólica y disminuyen la supervivencia de estos pacientes. La furosemida estimula el SRAA y, por ende, puede inducir fibrosis. No obstante, los autores recomiendan su empleo hasta tanto surjan opciones terapéuticas más seguras o eficaces. La ultrafiltración venovenosa continua es una alternativa a la diuresis farmacológica, dado que disminuye la retención hidrosalina sin comprometer la función renal. Sin embargo, aún no se han observado mejores resultados con esta técnica. La nesitirida es un natriurético que incrementa el IFG en las personas sanas, pero sus resultados en los pacientes con IC son discutibles.

Con respecto a los inotrópicos, también se obtuvieron resultados conflictivos. Si bien tanto la dobutamina como la milrinona aumentaron el índice cardíaco y el flujo renal en la mayor parte de los estudios, no se observó un incremento del flujo urinario ni mejoraron los resultados terapéuticos. En un ensayo no aleatorizado el uso de milrinona no benefició a los sujetos con IC. Tampoco se hallaron beneficios con el empleo de dopamina ni fenoldopam. A pesar de que estos tratamientos requieren mayor evaluación, la terapia inotrópica se emplea en los pacientes en los que se considera que el DR es atribuible a la disminución del gasto cardíaco. Los autores consideran que el uso sistemático de inotrópicos o de otros estimulantes adrenérgicos no está indicado en los pacientes con IC descompensada.

Conclusiones

Los autores concluyen que el tratamiento del DR asociado a la IC aún es deficiente porque no se ha demostrado que ningún agente incremente en forma directa la función renal de estos enfermos.

6 - El Papel del Antagonista de los Receptores de Angiotensina Candesartán en el Tratamiento del Accidente Cerebrovascular Agudo: Estudio SCAST, Aleatorizado, Controlado con Placebo y a Doble Ciego

Sandset EC, Bath PW, Berge E y colaboradores

Oslo University Hospital, Oslo, Noruega y otros centros participantes

[The Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan For Treatment of Acute Stroke (SCAST): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial]

Lancet, Feb 2011

El uso del candesartán en el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo en pacientes con hipertensión no demostró beneficios, incluso se detectó una tendencia a la aparición de efectos perjudiciales.

La respuesta hipertensiva observada en muchos casos de accidente cerebrovascular (ACV) se asocia con evolución adversa y se atribuyó a diversas razones, como hipertensión (HTA) no diagnosticada o tratada ineficazmente, activación de los sistemas neuroendocrinos como respuesta al estrés, daño a centros autónomos cerebrales y aumento de la presión intracraneal. En la etapa aguda del ACV suelen aceptarse valores de presión arterial (PA) elevados; normalmente, el flujo circulatorio cerebral se mantiene constante dentro de valores amplios de PA sistémica debido a un sistema de autorregulación, el cual puede estar alterado en el ACV, por lo que el flujo dependería directamente de la PA sistémica. Si ésta se reduce, se podría poner en riesgo la llamada "área de penumbra" y aumentar la zona del infarto. Por otro lado, el aumento de la PA puede provocar edema o hemorragia cerebral.

Los resultados del estudio ACCESS sugirieron que el tratamiento con candesartán durante la primera semana de producido el ACV reduciría la incidencia de eventos vasculares y la mortalidad durante los primeros 12 meses, pero se desconocen los mecanismos involucrados. Si bien se señalaron acciones neuroprotectoras tanto de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) como de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), no se sabe si estos efectos también están presentes en la etapa aguda del ACV. Por esto, los autores del siguiente estudio analizaron los resultados de la reducción de la PA con candesartán en pacientes con ACV agudo y PA elevada.

Métodos

El *Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial* (SCAST) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, realizado en el norte de Europa. Incluyó pacientes de 18 años en adelante con diagnóstico clínico de ACV (isquémico o hemorrágico), atendidos dentro de las 30 horas de iniciados los síntomas y con PA sistólica > 140 mm Hg. Se excluyeron los que ya estaban tratados con un ARA, que tenían deterioro notable del sensorio (puntaje de la *Scandinavian Stroke Scale* [SSS] ≤ 2), o indicación clara de ARA durante el período de tratamiento (por ejemplo, casos con insuficiencia cardíaca crónica e intolerancia a los IECA), indicación clara de tratamiento antihipertensivo en la fase aguda del ACV, puntaje de la escala de Rankin modificada (mRS) ≥ 4, expectativa de vida ≤ 12 meses, incapacidad de mantener el seguimiento, embarazo o lactancia.

Los participantes fueron asignados a recibir candesartán o placebo. Se determinó la PA dos veces con un intervalo de 10 minutos. La primera dosis de candesartán o placebo se

administró dentro de la hora del último registro. Se indicaron 4 mg en el día 1, 8 mg en el día 2 y 16 mg en los días 3 a 7. Los registros siguientes se realizaron diariamente por la mañana en decúbito supino luego de 5 minutos de reposo. Las dosis se ajustaron en casos de PA sistólica < 120 mm Hg o ante otras indicaciones clínicas. Todos los participantes recibieron tratamientos tradicionales en unidades de ACV y se permitió el uso de otros fármacos, incluso otros antihipertensivos en casos de HTA grave y sostenida. Se hicieron controles clínicos el día 7, al mes y a los 6 meses; a los 3 meses se llevó a cabo un control telefónico o por correo.

Se evaluaron dos variables principales: el criterio de valoración combinado, que incluyó muerte por causa cardiovascular (CV), infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal y ACV no mortal durante los primeros 6 meses, y el estado funcional según el mRS a los 6 meses. Las variables secundarias analizadas incluyeron muerte por todas las causas, muerte por causa CV, ACV, IAM, progresión del ACV, estado neurológico a los 7 días (según la SSS) y actividades de la vida diaria (evaluadas mediante el índice de Barthel). Las variables de seguridad fueron la hipotensión sintomática y la insuficiencia renal. La progresión del ACV se definió por un deterioro de 2 puntos o más de la SSS dentro de las primeras 72 horas de evolución, luego de excluir ACV recurrente o motivos sistémicos del deterioro. Se registraron todos los eventos adversos graves.

Resultados

Se seleccionaron 2 013 pacientes en 146 centros de Alemania, Bélgica, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Lituania, Noruega, Polonia y Suecia, entre el 5 de junio de 2005 y el 25 de febrero de 2010. El reclutamiento se interrumpió prematuramente por su lentitud y el vencimiento del patrocinio financiero, en mayo de 2009.

A los 6 meses se dispuso de los datos correspondientes a 2 004 participantes (99%). A los 6 meses, 4 pacientes no tenían el resultado de la mRS, por lo que se transportó el dato correspondiente a la visita previa.

Inicialmente hubo diferencias entre los grupos asignados a candesartán o placebo; en el primero se observó mayor proporción de pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) y menor proporción de mujeres. La media de edad fue de 71 años; la media de duración de los síntomas, de 18 horas; el puntaje promedio de la SSS, de 41; y la media de PA, de 171/90 mm Hg. En 1 733 pacientes (85%) el ACV era isquémico; en 274 (14%) hemorrágico; y en 20 (1%) se descartó el ACV (de éstos, 13 tuvieron un AIT).

La adhesión al tratamiento fue buena a lo largo del estudio. La proporción de participantes que recibió la medicación en estudio fue de 97% en ambos grupos (965 con candesartán y 971 con placebo); de éstos, 908 (94%) de los que recibieron candesartán y 923 (95%) de los tratados con placebo tomaron la dosis recomendada en el protocolo. El uso de otros antihipertensivos fue similar en ambos grupos e incluyó IECA en 275 pacientes tratados con candesartán (28%) y en 262 asignados a placebo (26%). Durante el seguimiento hubo menos pacientes con candesartán en el grupo que recibió inicialmente este fármaco que en el grupo con placebo (688 y 730, respectivamente).

La PA disminuyó en ambos grupos, pero en mayor grado en quienes recibieron candesartán ($p \leq 0.001$ en los días 2 a 7). Al día 7 la media de PA fue de 147/82 mm Hg (desviación estándar [DE]: 23/14) con candesartán y de 152/84 mm Hg (DE: 22/14) con placebo. La media de diferencia en la PA sistólica al día 7 fue de 5 mm Hg (intervalo de confianza del 95% [IC]: 3-7; $p < 0.000$) y en la PA diastólica, de 2 mm Hg (IC: 1-3; $p = 0.001$). A los 6 meses, la media de PA en ambos grupos fue de 143/81 mm Hg.

No hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta la aparición de algún elemento del criterio combinado de valoración (muerte por causa CV, IAM no mortal y ACV no mortal) entre ambos grupos de tratamiento, incluso después de efectuar los ajustes estadísticos y en el análisis por protocolo realizado sobre 1 908 pacientes.

La segunda variable principal, el estado funcional según el mRS, mostró una diferencia levemente significativa a favor del placebo luego de los ajustes (*odds ratio* [OR]: 1.17; 1-1.38; $p = 0.048$), pero no en los análisis sin ajustar o por protocolo ni en los análisis por dicotomía basados en los puntajes de la SSS.

En cuanto a la suma de todos los eventos analizados (muerte por cualquier causa y de causa CV; ACV isquémico, hemorrágico o ambos; IAM; progresión de ACV; hipotensión sintomática; insuficiencia renal y tromboembolia venosa) se observó una diferencia pequeña, no significativa, a favor del placebo, salvo en el caso de progresión del ACV ($p = 0.04$ para candesartán). En cuanto a los puntajes de la SSS a los 7 días y los de Barthel a los 6 meses y a los eventos adversos, tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Se observó un beneficio no significativo en los pacientes tratados con candesartán dentro de las 6 horas, pero sólo en el criterio combinado vascular. Un análisis posterior basado en el supuesto de una tendencia lineal del efecto en el tiempo arrojó un valor de $p = 0.02$ para la interacción.

Por último, los autores hicieron un metanálisis con los estudios aleatorizados y controlados acerca del uso de hipolipemiantes en la etapa aguda de ACV, con más de 100 pacientes, y evaluaron el efecto sobre la muerte o la discapacidad (mRS), sin hallar beneficios relacionados con el candesartán.

Discusión

Los investigadores no hallaron beneficios relacionados con el uso de candesartán en etapas agudas del ACV con HTA. En cuanto al estado funcional, hubo una diferencia en los puntajes de mRS a los 6 meses, algo menores con candesartán, que no resultó significativa porque el valor de p (0.048) fue mayor que el umbral de 0.025 requerido para definir una diferencia significativa al usar las dos variables analizadas.

Los resultados fueron congruentes en los distintos subgrupos de pacientes y similares para los diferentes valores de PA y para los ACV isquémicos y hemorrágicos, aunque no puede descartarse un efecto beneficioso en estos últimos por la escasa cantidad de casos incluidos (274). El estudio INTERACT2, actualmente en marcha, evaluará si la disminución intensiva de la PA es beneficiosa en estos casos. Los autores observaron un beneficio en los pacientes tratados dentro de las 6 horas de iniciados los síntomas sólo para los eventos vasculares, aunque no pudieron descartar que se debiera al azar ($p = 0.08$ para la interacción).

Los resultados coinciden con los de estudios previos, como se verificó en el metanálisis. Si bien no se halló heterogeneidad estadística no se puede descartar que distintos antihipertensivos tengan efectos diferentes. Hay 2 estudios en marcha dirigidos a evaluar esta cuestión (ENOS e INTERACT2).

Los trabajos de prevención primaria y secundaria sugirieron que los ARA evitan el ACV más allá de sus efectos antihipertensivos. En el ACCESS, el candesartán no afectó el estado funcional, aunque fue un trabajo pequeño terminado prematuramente, por lo que podría tratarse de un resultado positivo. En conjunto, el ACCESS y el SCAST ponen en duda los efectos de los ARA en los ACV agudos.

El tratamiento con candesartán se asoció con mayor riesgo de evolución funcional adversa ($p = 0.048$) respecto del placebo, según el mRS, y hubo una tendencia favorable al placebo en la frecuencia de los demás eventos analizados. Estos datos implican que el tratamiento antihipertensivo en el

ACV agudo puede ser riesgoso. Aunque se usó una dosis inicial baja de candesartán, los efectos sobre la PA ya fueron evidentes a partir del día 2.

Los autores consideran que el SCASST presenta validez interna y externa, y que sus resultados pueden aplicarse a la población general con ACV. Reconocen como limitación que los OR se calcularon mediante el análisis de regresión logística ordinal y podrían inducir confusión en lectores no familiarizados con el método; también señalan la suposición necesaria de que los OR son iguales en cada paso del análisis en el mRS.

Concluyen que no se halló un beneficio asociado a la reducción de la PA con ARA en el ACV agudo con HTA e, incluso, hubo un aumento no significativo de riesgos en relación con el candesartán. Otros estudios en marcha esclarecerán si estos hallazgos son extrapolables o si hay subgrupos que sí obtendrían beneficios de este tratamiento; hasta el momento no se justifica incluirlo en la terapia de rutina de estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121324

7 - Triglicéridos y Dislipidemia Aterogénica: Tratamiento Extendido más allá de las Estatinas en los Pacientes de Alto Riesgo Cardiovascular

Watts GF, Karpe F

University of Western Australia, Perth, Australia; Oxford University, Oxford, Reino Unido

[Triglycerides and Atherogenic Dyslipidaemia: Extending Treatment Beyond Statins in the High-Risk Cardiovascular Patient]

Heart 97(5):350-356, Mar 2011

Se exponen los mecanismos de acción y la posible utilidad terapéutica de los fibratos, la niacina, el ezetimibe y los ácidos grasos n-3 en el tratamiento de los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, como aquellos con diabetes tipo 2.

La dislipidemia se considera un importante factor predictivo de la enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes de alto riesgo, como los sujetos con diabetes tipo 2. Si bien las lipoproteínas de baja densidad (LDL) representan el principal objetivo del tratamiento, en los ensayos clínicos se ha demostrado la persistencia de un alto riesgo residual, incluso en los pacientes que reciben estatinas.

Sobre la base de estos conceptos, se presenta una revisión de la información disponible en relación con otros tratamientos y las limitaciones del uso de estatinas.

Dislipidemia aterogénica

El síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 se caracterizan por hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Entre otras anomalías se incluyen la acumulación plasmática de partículas pequeñas y densas de LDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), como los quilomicrones y los remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En la etapa posprandial se reconoce un incremento de los niveles de LRT, con alteraciones cualitativas en las partículas de HDL y LDL. En consecuencia, se considera que la hipertrigliceridemia representa un biomarcador de una gran cantidad de lipoproteínas aterogénicas que no se cuantifican de manera

habitual. La dislipidemia aterogénica se describe en sujetos con niveles de triglicéridos > 2.2 mmol/l y HDLc < 1 mmol/l; casi la totalidad de estos enfermos tiene diabetes tipo 2 o presenta obesidad central y resistencia a la insulina.

La contribución de los triglicéridos a la ECV ha sido motivo de debate. Sin embargo, la aparente debilidad de los modelos epidemiológicos para identificar una relación causal puede superarse con estrategias de análisis estadístico, como la distribución aleatoria mendeliana. Si bien con este recurso se habría demostrado un vínculo causal entre la hipertrigliceridemia y la ECV, este hallazgo no reduce la importancia de la determinación del HDLc para el cálculo del colesterol asociado a LDL (LDLc) y el denominado colesterol no-HDL.

La hipertrigliceridemia se considera un parámetro fundamental en la fisiopatología de la dislipoproteinemia de los pacientes con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La expansión del tejido adiposo y la menor capacidad para la captación de ácidos grasos desencadena la oferta excesiva de sustratos para la síntesis hepática de triglicéridos, con esteatosis hepática y mayor secreción de partículas de VLDL ricas en estas moléculas. Las partículas de VLDL enriquecidas compiten con los quilomicrones por las vías de depuración reguladas por la lipoproteína lipasa endotelial y los receptores hepáticos, con mayor dislipidemia posprandial. Asimismo, la expansión del contenido de triglicéridos de las VLDL lleva a un incremento en la concentración de estos lípidos en las partículas de HDL y LDL, con reducción de la cantidad relativa de colesterol y acumulación plasmática de las formas pequeñas y densas de ambas lipoproteínas. Así, el aumento de los niveles de las LRT se asocia con diferentes cambios aterogénicos en la composición de las lipoproteínas circulantes. Aunque las estatinas se definen como los medicamentos de elección, no logran corregir en forma universal estas alteraciones metabólicas.

Limitaciones de la terapia con estatinas

Si bien las estatinas son los hipolipemiantes de mayor potencia, sus efectos sobre los niveles de triglicéridos son menores. Se reconoce que algunas estatinas, como la rosuvastatina, podrían reducir la producción de apolipoproteína B100 y el catabolismo de las partículas de HDL asociadas con la apolipoproteína A1. Sin embargo, la limitación de la síntesis de colesterol de *novo* no parece suficiente para reducir la producción de VLDL. Se destaca que, en numerosos ensayos clínicos como los estudios TNT, CARDS y ASCOT-LLA, la administración de estatinas se relacionó con la reducción de los eventos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 2, con una media de disminución del 20% de estos episodios por cada descenso de 1 mmol/l en el nivel de LDLc.

El riesgo residual atribuido a la persistencia de anomalías en las LRT y las partículas de HDL no parece optimizarse por completo con estos medicamentos, ya que el potencial aumento de la dosis podría desencadenar efectos adversos musculoesqueléticos, en especial en los ancianos y los sujetos con insuficiencia renal crónica.

Ezetimibe

Esta molécula se asocia con una reducción del LDLc de un 10% a un 20%, con menores efectos sobre el HDLc y los triglicéridos. Este medicamento incrementa el catabolismo de las partículas de LDL con probable reducción de los niveles de apolipoproteína B, efectos que se atribuyen a una menor absorción del colesterol a nivel intestinal y a la regulación por aumento de los receptores hepáticos. Se señala que la



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

combinación de ezetimibe y bajas dosis de estatinas permite obtener mejores resultados y menores efectos adversos en cuanto al LDLc y el colesterol no-HDL, en comparación con la monoterapia con dosis elevadas de estatinas. En los sujetos con diabetes tipo 2, la terapia combinada se asoció con regresión del espesor de la íntima y media en carótida, considerado un marcador de aterosclerosis, como corolario de sus acciones sobre el LDLc, aunque no se verifican efectos sobre los triglicéridos o el HDLc.

Fenofibrato

Los fibratos son agonistas sintéticos de los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas alfa, por lo cual regulan la transcripción de diversos genes que controlan el metabolismo de los lípidos. Además, reducen los niveles de triglicéridos y LDLc, con incremento del HDLc. En los sujetos con síndrome metabólico, el fenofibrato aumenta significativamente el catabolismo de las VLDL y LDL, sin reducción de la secreción hepática de la apolipoproteína B.

Los efectos beneficiosos de estos medicamentos en la salud cardiovascular se demostraron en diversos estudios clínicos, incluidos aquellos en los que sólo participaron pacientes diabéticos. En el ensayo FIELD, la reducción en la cantidad de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en los individuos con dislipidemia asociada con la diabetes, con optimización de otras variables como la microangiopatía. Por otra parte, si bien se describió un incremento de la mortalidad de causa no cardiovascular en los primeros estudios en los que se empleó clofibrato, estos resultados no se confirmaron en los ensayos clínicos con fenofibrato y en los metanálisis de fibratos en general.

En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD-Lipid) se demostró la eficacia de la incorporación de fenofibrato a la terapia con estatinas en los pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes de ECV o al menos otros 2 factores de riesgo, en el contexto del adecuado control de la glucemia y la presión arterial. Aunque la combinación no se relacionó con un descenso significativo del criterio principal de valoración del estudio original (eventos cardiovasculares mortales, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no letal), se verificó un descenso significativo del nivel de triglicéridos plasmáticos y la albuminuria, así como del riesgo cardiovascular en los sujetos diabéticos con niveles de triglicéridos > 2.3 mmol/l y HDLc < 0.9 mmol/l.

En un subgrupo de 2 856 individuos que integraron el ensayo ACCORD-EYE, la progresión de la retinopatía diabética mejoró significativamente con el control más apropiado de la glucemia (mediante el tratamiento intensificado) y de la dislipidemia (asociación de fenofibrato y simvastatina). Los beneficios del control intensificado de la glucemia fueron superados por un incremento en la mortalidad general y en la tasa de hipoglucemia.

Los resultados del estudio ACCORD permiten recomendar el uso de fenofibrato para la terapia de la dislipidemia residual en los pacientes diabéticos tratados con estatinas. Dado que en el estudio se observó una tendencia a incluir pacientes con bajos niveles de HDLc, la proporción de sujetos que requeriría el agregado de fenofibrato es menor del 10%. Además, en el protocolo ACCORD-EYE se confirmó que este medicamento se asocia con menor progresión de la retinopatía diabética en forma rentable.

En relación con el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, este efecto adverso no se describió para la combinación de fenofibrato y estatinas en los estudios más recientes. Asimismo, no se identificaron cambios en la prevalencia de la enfermedad tromboembólica y la pancreatitis, mientras que la elevación de la creatinina asociada con el fenofibrato fue moderada y rápidamente reversible.

Niacina y ácidos grasos n-3

La niacina se caracteriza por sus acciones beneficiosas sobre el metabolismo de los lípidos, que incluyen el aumento del HDLc y de la lipoproteína A. Estos efectos dependen de la dosis y se alcanzan niveles eficaces y bien tolerados con 1.5 g diarios. La utilidad de este medicamento en la prevención de los eventos cardiovasculares y la mortalidad se fundamenta en los resultados del *Coronary Drug Project* y su seguimiento posterior. Se estima que la asociación entre la niacina y una estatina podría disminuir la progresión de la aterosclerosis en pacientes de alto riesgo, como aquellos con diabetes. En algunos estudios nuevos en curso se planifica la evaluación de estos probables beneficios. En relación con los fenómenos vasomotores, se los considera un efecto adverso común y dependiente de la dosis, que puede atenuarse con el uso de formulaciones de liberación prolongada o con la administración simultánea de aspirina o laropiprant.

En otro orden, los ácidos grasos n-3 (eicosapentaenoico, docosahexaenoico) se asocian con el descenso de la trigliceridemia en forma dependiente de la dosis. Estos compuestos se encuentran aprobados para su indicación en sujetos con niveles de triglicéridos > 5.5 mmol/l para reducir el riesgo de pancreatitis aguda. En los pacientes con hipertrigliceridemia, los ácidos grasos n-3 facilitan la conversión de VLDL en LDL, aunque el incremento del LDLc puede mejorarse con una estatina. Si bien en los estudios JELIS y GISSI-P se observaron beneficios asociados con estos medicamentos, no se dispone de datos de ensayos clínicos en los cuales se describa la eficacia de las altas dosis de los ácidos grasos n-3 para la terapia de la hipertrigliceridemia residual en los pacientes diabéticos que reciben estatinas.

Recomendaciones

La diabetes tipo 2 se considera un equivalente de riesgo coronario. Estos pacientes deben recibir una estatina en forma independiente del nivel inicial de LDLc. Por otra parte, estos medicamentos forman parte de la prevención primaria de los pacientes no diabéticos de riesgo moderado a elevado si los niveles de LDLc superan 2.6 mmol/l después de los cambios en el estilo de vida. Asimismo, se enfatiza la identificación y el tratamiento de las causas secundarias de dislipidemia, como la hiperglucemia.

La dosis inicial de estatinas debe incrementarse hasta alcanzar una meta de LDLc < 2.6 mmol/l, o bien menor de 1.8 mmol/l en presencia de ECV o diabetes asociada con otros factores de riesgo. Puede proponerse el uso de una estatina más potente (atorvastatina, rosuvastatina) o el agregado de ezetimibe cuando sea necesario.

En los individuos con hipertrigliceridemia residual > 2.2 mmol/l pese a la terapia con estatinas, se recomienda el agregado de fenofibrato después del control de las causas secundarias, en función de la información de los estudios clínicos. La niacina y los ácidos grasos n-3 representan una alternativa en caso de intolerancia o contraindicación de los fibratos, si bien los datos clínicos disponibles son menores. Tanto las transaminasas hepáticas como la creatinquinasa y la creatinina deben evaluarse en la etapa inicial y eventualmente en forma periódica en función de la aparición de síntomas musculares o del uso de tratamientos combinados.

Los autores concluyen que el cumplimiento terapéutico es esencial, para lo cual se requiere una prescripción segura, una reducción del costo y una mejoría en la relación médico-paciente.

AVISO

Novedades seleccionadas

8 - Revisión sobre el *Commotio Cordis*

Maron B, Mark Estes III N

New England Journal of Medicine 362(10):917-927,
Mar 2010

La fibrilación ventricular seguida de muerte súbita desencadenada por una contusión en el pecho, no penetrante, la mayoría de las ocasiones de aspecto inocente y sin intención, se conoce como *commotio cordis*. Este cuadro no se acompaña de daño a nivel costal, esternal o cardíaco ni tampoco de enfermedad cardiovascular subyacente. La ausencia de una lesión cardíaca estructural diferencia el *commotio cordis* de la contusión cardíaca, en la cual un traumatismo de alto impacto provoca daño traumático al miocardio y a la caja torácica.

El cuadro suele presentarse en niños, adolescentes y adultos jóvenes mientras participan en ciertas actividades recreativas o deportes competitivos y rara vez durante las actividades rutinarias normales.

En la presente revisión los autores se centraron en la información disponible sobre el perfil clínico, la fisiopatología, la prevención y el tratamiento del *commotio cordis*.

Su incidencia exacta se desconoce porque faltan informes sistemáticos y obligatorios pero, a partir de la información del *National Commotio Cordis Registry* de Minneapolis se sabe que es una de las causas más frecuentes de muerte súbita en los atletas jóvenes, luego de la miocardiopatía hipertrófica y las alteraciones coronarias congénitas.

El *National Commotio Cordis Registry* de Minneapolis cuenta con 224 casos, en su mayoría niños y adolescentes (media de edad: 15 ± 9 años). El trastorno rara vez se presentó en personas de raza negra o de sexo femenino; la mayoría de las víctimas fueron varones (95%) y de raza blanca (78%). El *commotio cordis* originado por golpes precordiales causados por proyectiles (predominantemente pelotas de *softball*, béisbol, *lacrosse* o discos de *hockey*) o una contusión por un golpe con otro atleta es más frecuente en los menores de 15 años.

Cerca del 50% de los casos corresponden a atletas jóvenes (la mayoría de 11 a 20 años) que participaban en diversos deportes recreativos y que recibieron un golpe precordial inflingido, en la mayoría de los casos, aunque no siempre, por un proyectil.

Un 25% de los casos se presentaron durante deportes recreativos practicados en hogares, parques infantiles, picnics u otras reuniones familiares. Estos eventos, en apariencia inocentes, se presentaron con una frecuencia desproporcionada en las víctimas de hasta 10 años con familiares cercanos responsables del impacto.

El restante 25% de los casos no se relacionó con actividades deportivas y se presentaron, por ejemplo, al recibir una coz en el pecho o por un golpe con un columpio.

Los autores afirman que el *commotio cordis* es usualmente, aunque no siempre, mortal. Sólo en el 25% de los casos del registro de Minneapolis la reanimación cardiopulmonar o la desfibrilación fueron eficaces. Los resultados se relacionan principalmente con las circunstancias en las que se manifiesta el cuadro. La muerte suele deberse a la incapacidad de los

espectadores para reconocer el riesgo y de comenzar las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

La información del registro mostró un aumento de la supervivencia (del 15% al 35%) con el trascurso del tiempo, probablemente debido a la mayor concientización pública, al aumento de la disponibilidad de cardiodesfibriladores externos (CDE) y a una activación más temprana de la cadena de supervivencia.

Algunos casos de *commotio cordis* son autolimitados, aunque éstos son difíciles de confirmar.

El *commotio cordis* es un evento principalmente arrítmico que se presenta cuando la energía mecánica de un impacto se confina a un área pequeña del precordio y altera profundamente la estabilidad eléctrica miocárdica; esto lleva a la fibrilación ventricular.

Según un modelo con animales, existen dos determinantes mecánicos de la fibrilación ventricular y la mortalidad. El primero consiste en la localización del impacto, el cual debe aplicarse directamente sobre el corazón (sobre el centro de la silueta cardíaca o cerca de él). No hay datos en seres humanos o en modelos experimentales sobre golpes alejados del precordio capaces de provocar *commotio cordis*.

El segundo determinante depende del momento del impacto, el cual debe presentarse en una estrecha ventana de 10 a 20 mseg sobre la rama ascendente de la onda T, justo antes de su pico, es decir, en un período de vulnerabilidad eléctrica.

Los investigadores mencionan que la energía del impacto no es uniforme y se presenta con diferentes velocidades y proyectiles. Además, otros factores como la dureza, el tamaño y la forma del objeto, pueden aumentar el riesgo. La predisposición en personas jóvenes puede deberse a las características anatómicas del tórax.

Se desconoce si la predisposición al *commotio cordis* se altera según las variaciones individuales en la duración del intervalo QT. Los autores no recomiendan el implante de cardiodesfibriladores como profilaxis a los sobrevivientes a un caso de *commotio cordis* que no presenten cardiopatía estructural.

Los mecanismos celulares responsables son multifactoriales y complejos y todavía no se conocen en su totalidad. Mediante experimentos con animales se propuso que la fuerza generada por los golpes precordiales durante la repolarización provoca un aumento instantáneo de la presión intracavitaria del ventrículo izquierdo de 250-450 mm Hg. Este aumento se correlaciona directamente con el incremento de la probabilidad de fibrilación ventricular. Se propuso que este aumento de presión provoca que las membranas celulares se estiren y que se activen canales iónicos, con el subsiguiente aumento del flujo de corriente transmembrana. La amplificación de la dispersión de la repolarización crea un sustrato heterogéneo eléctricamente vulnerable que predispone a la aparición de fibrilación ventricular. Los canales iónicos candidatos son los del potasio sensibles a ATP, los cuales contribuyen al inicio de la fibrilación ventricular en el *commotio cordis* y en el infarto de miocardio o la isquemia.

El riesgo de *commotio cordis* se asocia con el estilo de vida y, por lo tanto, puede modificarse. Una manera es la educación pública. Es necesario aumentar la conciencia de que incluso un golpe en el pecho sin intención y aparentemente suave puede desencadenar una taquiarritmia ventricular maligna. Debido a las múltiples situaciones en las que se puede presentar esta condición, su supresión es imposible.



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

Según los autores, los deportes organizados representan la mejor oportunidad de prevenir el *commotio cordis*, por ejemplo, mediante técnicas de entrenamiento para evitar los impactos en el pecho.

Un diseño mejorado de los equipos deportivos también ayudaría a prevenir el evento en cuestión. Está demostrado que los balones inflados utilizados en el fútbol, el tenis y el básquet son menos propensos a desencadenar fibrilación ventricular que los proyectiles sólidos usados, por ejemplo, en el béisbol.

Los protectores pectorales y los chalecos también se han empleado para prevenir el *commotio cordis* en determinados deportes. Sin embargo, los registros sobre los protectores más utilizados demuestran que no evitan la arritmia tras un golpe en el pecho. La información obtenida de modelos con animales confirma que los protectores pectorales promocionados para el béisbol y el lacrosse no evitan la fibrilación ventricular.

El diseño de una barrera pectoral capaz de evitar el *commotio cordis* parece difícil. Para que ésta sea eficaz debe absorber y disipar la energía del impacto precordial. Es probable que los protectores pectorales sean más eficaces al estar diseñados con materiales duros, rígidos y resistentes, con la capacidad de absorber y dispersar grandes cantidades de energía. Un protector precordial ideal también debería ser asequible, duradero y compatible con la gran variedad de actividad física y tener la comodidad necesaria para los atletas de un deporte determinado.

Los CDE tienen una capacidad considerable de salvar vidas y es necesario difundir su presencia durante la práctica de deporte por atletas jóvenes en situaciones en las que se puede presentar el *commotio cordis*. Los autores destacan que una estrategia de salud pública que planifique una mayor disponibilidad de CDE conduciría a una mayor supervivencia de los jóvenes que sufran un *commotio cordis*. No obstante, incluso en condiciones ideales, un CDE puede ser incapaz de revertir la fibrilación ventricular luego de un episodio de *commotio cordis*.

En la última década, la comunidad médica y la población general han tomado conciencia del *commotio cordis* como una causa importante de muerte súbita. Este trastorno se presenta en personas jóvenes, sanas y activas, en general durante la práctica de actividades recreativas o deportes de competición, aunque en algunos casos también durante las actividades cotidianas. Ciertos estudios experimentales determinaron que, incluso los golpes precordiales de apariencia inocente, aplicados en un momento particular del ciclo cardíaco, pueden desencadenar la fibrilación ventricular y el evento mortal de *commotio cordis*. Los autores afirman que se requieren mayores esfuerzos para prevenir estas muertes evitables mediante más educación, mejores equipos protectores y más acceso a los CDE durante los eventos deportivos organizados.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113331

9 - Analizan la Importancia de la Reserva Fraccional de Flujo para Identificar las Estenosis Coronarias Asociadas con Isquemia

Tonino P, Fearon W, Pijls N y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology
 55(25):2816-2821, Jun 2010

La determinación de la reserva fraccional funcional (RFF) constituye un método más apropiado que la angiografía coronaria para definir la repercusión funcional de una estenosis coronaria, incluso en los pacientes con una categoría de gravedad del 70% al 90%.

La presencia de isquemia inducible en relación con la estenosis coronaria resulta relevante para decidir una eventual revascularización. Así, en el reciente estudio *Fraccional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation* (FAME) se ha señalado que estas lesiones deberían resolverse mediante estrategias de revascularización, mientras que las estenosis que no se asocian con isquemia inducible podrían tratarse farmacológicamente. Sin embargo, en los individuos con enfermedad de múltiples vasos resulta difícil establecer cuáles son las arterias vinculadas con isquemia reversible. En estos casos, se propone que la angiografía coronaria es la técnica de elección para definir las conductas de revascularización. No obstante, se ha observado que la RFF parece un índice más exacto y selectivo para determinar la significación fisiológica de la estenosis coronaria. Este parámetro, definido como el cociente entre la presión distal en la arteria y la presión aórtica en el momento de máxima hiperemia, se mide de forma sencilla durante la angiografía. Una RFF ≤ 0.80 permite reconocer una estenosis coronaria asociada con isquemia con una certeza superior al 90%.

Sobre la base de estos datos, los autores llevaron a cabo un subanálisis de los resultados del estudio FAME para estimar la relación entre los resultados de la angiografía y de la RFF. En ese protocolo se verificó que la incorporación de los datos de la RFF para definir la realización de una angioplastia percutánea se vinculó con la reducción significativa de las tasas de eventos cardiovasculares graves después de un año de seguimiento. Mediante la sola clasificación en función de la anatomía coronaria y sin la consideración de la RFF, el 47% de las lesiones correspondió a estenosis del 50% a 70%, mientras que el 39% de las imágenes se definieron como estenosis del 71% a 90% y un 15% se clasificaron como estenosis del 90% al 99%. Sin embargo, con la incorporación de la RFF al modelo de análisis, el 35% de las estenosis del 50% a 70% de la luz vascular podían considerarse funcionalmente significativas. Cuando se analizaron las estenosis del 71% al 90% en relación con la RFF, se verificó que el 80% de estas lesiones eran significativas en términos de la inducción de isquemia. Este porcentaje ascendió al 96% para las estenosis superiores al 90%. Asimismo, sólo el 46% de los sujetos con lesiones en múltiples vasos presentaron estenosis con significación funcional en más de una arteria cuando se consideró la RFF en el modelo de evaluación.

La isquemia miocárdica desencadena síntomas y modifica la evolución de los pacientes, por lo cual puede motivar la decisión de efectuar una revascularización coronaria. Sin embargo, la información anatómica obtenida en la angiografía no se correlaciona adecuadamente con la presencia de isquemia, pero la incorporación de la RFF posibilita una resolución más específica. Esta afirmación permite explicar los resultados favorables en el pronóstico de los participantes del estudio FAME. Asimismo, el agregado de los datos de la

RFF se relacionó con una reducción de los síntomas de angina de pecho en estos pacientes durante el primer año, por lo cual la revascularización basada en los parámetros de la RFF parece asociarse tanto con un mejor pronóstico como con la optimización de las manifestaciones clínicas de isquemia.

En consecuencia, aunque la angiografía coronaria por sí sola no constituye una herramienta apropiada para la identificación de las arterias relacionadas con isquemia inducible en sujetos con enfermedad de múltiples vasos, la incorporación de los datos de la RFF se vincula con una mejor identificación funcional de estas lesiones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/115854

10 - Estudian los Mecanismos que Ocasianan Infartos en los Pacientes con Stent

Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Hahalis G

American Heart Journal 159(3):439-445, Mar 2010

Luego del implante de un *stent* por medio de una intervención coronaria percutánea (ICP), el infarto agudo de miocardio (IAM) no letal puede producirse por diversos mecanismos. La causa puede ser la falla del *stent* o la progresión de la enfermedad en un sitio diferente, ya que ambas se dan en proporciones similares.

Para averiguar las causas que originan el IAM tras la colocación de un *stent*, los autores seleccionaron pacientes que sobrevivieron a un IAM luego de una ICP y compararon sus angiografías antes y después del implante. En total se analizaron 91 casos. Todos los participantes recibían aspirina, mientras que el uso de clopidogrel fue variable. Los *stents* colocados fueron comunes o liberadores de fármacos (sirolímús o paclitaxel).

Las lesiones detectadas en las angiografías se definieron como significativas si ocluían $\geq 50\%$ de la luz. El IAM se definió como todo episodio de angor > 20 minutos de duración seguido de la elevación de la troponina I o de la creatinquinasa MB > 3 veces su valor normal. La trombosis de *stent* definitiva se determinó por la presencia de un trombo visible en la luz del *stent*, con oclusión vascular distal o sin ella. Por otra parte, se consideró trombosis del *stent* probable cuando ésta no se pudo comprobar angiográficamente pero se produjo un IAM en el territorio irrigado por el vaso en cuestión.

Los participantes se clasificaron en dos grupos: aquellos que presentaban progresión de la enfermedad en otro sitio, si la lesión había avanzado a más de un 70% o a una nueva oclusión total en ausencia de restenosis $> 70\%$ y aquellos con restenosis del *stent* colocado en la lesión objetivo o trombosis definitiva o probable del *stent* implantado. Se utilizó el electrocardiograma de forma complementaria para localizar las zonas isquémicas.

En 42 casos (46.2%) se determinó que la aparición del IAM se debió a la progresión de la enfermedad; en 35 casos (38.5%), a la restenosis del *stent*, y en 10 casos (10.9%), a la trombosis definitiva o probable del *stent*. Hubo 4 casos (4.4%) en los que no se identificó el mecanismo.

Las causas que llevaron al IAM no difirieron entre los pacientes a quienes se colocó un *stent* común o uno liberador de fármacos. El lapso promedio entre la ICP y el IAM fue de 24 meses. En los pacientes con progresión de la enfermedad el intervalo fue mayor que en los que sufrieron restenosis o trombosis del *stent* (27 meses contra 19 y 9 meses, respectivamente, $p = 0.03$).

Luego del implante de un *stent* común, su tasa acumulada de trombosis es del 0.8% al año y del 2% a los 10 años. Por otra parte, la tasa acumulada de trombosis de los *stent* liberadores de fármacos varía entre el 0.4% y el 0.6% por año. Los trombos se localizaron con mayor frecuencia en los casos de avance de la enfermedad y trombosis del *stent*. Si bien esta última es poco frecuente, se asocia con alto porcentaje de muertes (en este estudio se observó un 10.9%). Del total de pacientes con restenosis, un 10% llega a tener un IAM. La incidencia de IAM como consecuencia del avance de la enfermedad se dio principalmente en arterias diferentes de las que tenían el *stent*.

Las limitaciones más importantes de este estudio se basan en el enfoque retrospectivo. Por un lado, no se tuvieron en cuenta los pacientes que murieron por el IAM ni aquellos cuya angiografía no estaba disponible. En segundo lugar, se sabe que la angiografía tiene un escaso rendimiento en cuanto a la detección de trombos, en especial en los casos de oclusión total. Por lo tanto, puede haber habido errores de clasificación entre los pacientes que presentaban trombosis o restenosis del *stent*. Sin embargo, esto no modifica el principal hallazgo de este estudio: la progresión de la enfermedad en un sitio diferente es relevante con respecto a la aparición de IAM *a posteriori*.

Los investigadores destacan que los pacientes con *stent* tienen iguales posibilidades de sufrir un IAM debido al fracaso del implante o al avance de la enfermedad en otro sitio. En consecuencia, resaltan la importancia del control a largo plazo de los pacientes que se someten a una ICP y de la implementación de una adecuada prevención secundaria para evitar el IAM después del implante de un *stent* arterial.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/113359

11 - Efectos de los Betabloqueantes sobre la Eficacia Ventilatoria en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Agostoni P, Apostolo A, Contini M y colaboradores

American Heart Journal 159(6):1067-1073, Jun 2010

Si bien se considera que el carvedilol mejora la eficacia de la ventilación durante el ejercicio y que el bisoprolol no ocasiona este efecto, el mecanismo exacto se desconoce.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es característica la reducción de la eficacia de la ventilación. Un incremento del cociente de la ventilación (VE) sobre la producción de dióxido de carbono (VCO_2) es un marcador de pronóstico adverso para estos casos. Por lo tanto, uno de los objetivos del tratamiento es mejorar la eficacia de la ventilación, por medio de la disminución de la hiperventilación.

La ventilación depende del VCO_2 , de la relación entre el volumen corriente y el volumen muerto y de la $PaCO_2$. Los betabloqueantes, utilizados con mucha frecuencia para tratar a los pacientes con IC, reducen la hiperventilación inducida

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

por el ejercicio y pueden actuar sobre todos los objetivos mencionados antes.

Dado que la mayoría de los ensayos sobre betabloqueantes e hiperventilación en el contexto de IC utilizan el carvedilol como fármaco experimental y éste es un bloqueante de los receptores beta 1 y beta 2, se desconoce cuál de estos receptores produce un mayor efecto sobre la ventilación.

Este trabajo se efectuó para evaluar si es más eficaz bloquear solamente los receptores beta 1, los beta 2 o ambos para mejorar la eficacia de la ventilación en los pacientes con IC. Se organizaron dos grupos de sujetos para probar dos fármacos: el carvedilol, que bloquea ambos receptores, y el bisoprolol, un bloqueante selectivo de los receptores beta 1, y fueron comparados con un grupo de control de pacientes con IC que no recibían tratamiento con betabloqueantes.

Los participantes tenían IC clínicamente estable, de clase I a III de la *New York Heart Association* (NYHA). Habían mantenido un tratamiento estable por al menos 2 meses y tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 50\%$. Los criterios de exclusión fueron, entre otros, antecedentes de embolia pulmonar o enfermedad valvular primaria, enfermedad pericárdica, enfermedad pulmonar obstructiva grave, hipertensión pulmonar primaria, asma, insuficiencia renal grave, enfermedad vascular periférica grave, bloqueo auriculoventricular de segundo grado, y angina de pecho o cambios en el segmento ST inducidos por el ejercicio.

Los participantes fueron sometidos a pruebas de ejercicio cardiopulmonar (PECP), que se efectuaron en un cicloergómetro a 60 rpm. El protocolo utilizado con cada paciente fue individual, diseñado con el objetivo de llegar al máximo esfuerzo a los 10 minutos de ejercicio. Se excluyeron aquellos en quienes se interrumpió la prueba antes de alcanzar el máximo esfuerzo.

Durante el ejercicio se midieron los siguientes parámetros: ventilación, consumo de oxígeno (VO_2), VCO_2 , frecuencia cardíaca, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, umbral anaeróbico (UA), curva VE/VCO_2 , relación entre el VO_2 y el trabajo y máxima presión de CO_2 al final de la espiración ($PetCO_2$). Además, dentro de los 6 meses del estudio se realizó un nuevo ECG a todos los participantes.

En total se analizaron 572 pacientes, de los cuales 81 (14.2%) constituyeron el grupo de control, 304 (53.1%) utilizaban carvedilol y 187 (32.7%), bisoprolol. La dosis promedio de carvedilol fue de 20.2 mg, y la de bisoprolol, de 3 mg.

Las diferencias más notorias se observaron con respecto a la curva VE/VCO_2 , la cual fue menor en los pacientes tratados con carvedilol que en los que recibían bisoprolol. La $PetCO_2$ fue mayor en los participantes que utilizaban carvedilol que en los de los otros dos grupos. Asimismo, la relación entre la ventilación y el CO_2 fue menor en los sujetos del grupo carvedilol. No se detectaron diferencias en cuanto al VO_2 pico.

La limitación principal de este trabajo fue que todos los participantes tenían IC moderada, por lo cual los datos no son extrapolables a los pacientes con IC grave.

A partir de estos análisis, los autores concluyeron que los pacientes tratados con carvedilol tienen una ventilación más eficaz en comparación con los que reciben bisoprolol o ningún betabloqueante. Por otra parte, señalan que los betabloqueantes no influyen en el patrón ventilatorio de los pacientes con IC.

12 - Detectan Posibles Interacciones Clínicas entre Omeprazol y Clopidogrel

Bhatt D, Cryer B, Cannon C

New England Journal of Medicine 363(20):1909-1917, Nov 2010

La complicación principal de la antiagregación plaquetaria a largo plazo es el aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (GI). Si bien diversos estudios han demostrado que el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de sangrado en los pacientes tratados con aspirina, algunos estudios de observación, no todos, sugieren la existencia de interacción entre los IBP y este fármaco, en los pacientes tratados con clopidogrel, con posibles consecuencias clínicamente significativas. En pruebas *ex vivo* se señaló que los IBP, especialmente el omeprazol, inhibirían la eficacia antiagregante del clopidogrel. Por otro lado, se han descubierto polimorfismos genéticos que afectarían la respuesta a clopidogrel y podrían aumentar la posibilidad de interacciones farmacológicas mediadas por el sistema enzimático citocromo P450.

A partir de la falta de coherencia entre distintos estudios, los autores de este trabajo llevaron a cabo el *Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial* (COGENT), en el que evaluaron la eficacia y seguridad del uso conjunto de clopidogrel e IBP en pacientes con enfermedad coronaria tratados con este fármaco y aspirina.

El COGENT fue un trabajo internacional, aleatorizado, a doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo, de grupos paralelos, de fase III, que analizó la eficacia y la seguridad de CGT-2168, una combinación fija de 75 mg de clopidogrel y 20 mg de omeprazol, en comparación con la de clopidogrel solo. La estratificación de los participantes se basó en los resultados de la serología para *Helicobacter pylori* (positivos o negativos) y el uso concomitante o no de cualquier antiinflamatorio no esteroide (AINE) distinto de la aspirina. Todos los pacientes recibieron 75 a 325 mg diarios de aspirina.

Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 21 años y la estimación del uso de clopidogrel y aspirina durante al menos 12 meses; esto incluyó pacientes con síndrome coronario agudo o a quienes se les colocó un *stent* coronario. El reclutamiento tuvo lugar en 393 centros de 15 países entre enero de 2008 y diciembre de 2008.

Los criterios de exclusión fueron el alta de internación estimada dentro de las 48 horas; la indicación de IBP, un antagonista de los receptores H₂, sucralfato o misoprostol, a corto o largo plazo; los antecedentes de esofagitis erosiva o vrices esofágicas o gástricas o cirugía gástrica no endoscópica; haber recibido clopidogrel u otra tienopiridina durante más de 21 días antes de la aleatorización; el uso de anticoagulantes por vía oral que no pudieran interrumpirse durante el estudio o tratamiento fibrinolítico reciente.

El criterio principal de valoración de eficacia GI fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de alguno de los siguientes eventos: hemorragia manifiesta de origen gastroduodenal confirmada, hemorragia manifiesta en el tracto digestivo superior de origen desconocido, hemorragia de supuesto origen GI con descenso de la hemoglobina $\geq 2/dl$ o del hematocrito $\geq 10\%$, úlcera gastroduodenal sintomática no complicada, dolor persistente de supuesto origen GI de 3 días o más de evolución y con 5 erosiones gastroduodenales o más observadas por endoscopia, obstrucción o perforación. El criterio secundario de valoración fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de enfermedad por reflujo

gastroesofágico (ERGE), manifestada por esofagitis erosiva sintomática y confirmada por endoscopia.

El criterio principal combinado de valoración para la seguridad cardiovascular (CV) comprendió muerte de causa CV, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular isquémico. También se registraron las hemorragias no GI.

El estudio se diseñó para incluir 5 000 pacientes con un seguimiento máximo de 2 años y terminaría al registrar 143 eventos GI, pero concluyó prematuramente por pérdida del patrocinio financiero. Para los análisis realizados se usaron los modelos de Kaplan-Meier y de Cox. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

En el análisis primario se incluyeron 3 761 pacientes; 1 876 fueron aleatorizados a recibir clopidogrel más omeprazol y 1 885, clopidogrel más placebo. La media de seguimiento fue de 106 días, con un máximo de 341 (intervalo intercuartil: 55 a 166). La población estudiada representó pacientes con alto riesgo de muerte de causa CV, y un cuarto de ellos tenía antecedentes de IAM. La adhesión al tratamiento fue del 84.5% en el grupo de omeprazol y del 83.3% en el grupo placebo ($p = 0.25$).

Se detectaron 55 eventos GI; 47 pacientes presentaron sólo 1 y 4, 2. El análisis del tiempo transcurrido hasta el evento incluyó 51 casos. A los 180 días de la aleatorización, la tasa de eventos se redujo de 2.9% con placebo a 1.1% con omeprazol ($p < 0.001$). El *hazard ratio* (HR) fue de 0.34 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.18 a 0.63; $p < 0.001$). No se detectaron diferencias significativas relacionadas con los resultados de la serología para *H. pylori* con el uso de AINE; sí hubo una diferencia en el límite de la significación en relación con el sexo ($p = 0.05$).

Se observaron diferencias significativas en el grupo de omeprazol respecto del grupo placebo en cuanto a la hemorragia gastroduodenal manifiesta (HR con omeprazol: 0.12) y la hemorragia manifiesta en el tracto digestivo superior de origen desconocido (HR: 0.13). La tasa del total de hemorragias GI (manifiestas o no) también fue menor con omeprazol (HR: 0.30; IC: 0.13 a 0.66; $p = 0.001$), al igual que la del criterio combinado de valoración de hemorragia manifiesta gastroduodenal o GI de origen desconocido, que descendió de 1.2% con placebo a 0.2% con omeprazol (HR con omeprazol: 0.13; IC: 0.03 a 0.56; $p = 0.001$). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante 6 meses para evitar un evento del criterio combinado GI sería de 55 y el NNT para evitar una hemorragia digestiva manifiesta, de 98. La tasa de síntomas por ERGE aparecidos dentro de los 180 días fue de 0.2% con omeprazol y de 1.2% con placebo (HR: 0.22; IC: 0.06 a 0.79; $p = 0.01$). Se detectó un caso de obstrucción GI en cada grupo y ninguno de perforación.

La diferencia en las tasas del criterio combinado de seguridad CV no fue significativa entre ambos grupos (54 eventos en el grupo placebo y 55 en el grupo de omeprazol; $p = 0.98$). La tasa de eventos a los 180 días de la aleatorización fue de 5.7% con placebo y de 4.9% con omeprazol (HR con omeprazol: 0.99; IC: 0.68 a 1.44; ($p = 0.96$).

Al efectuar los análisis según las diversas formas de enfermedad vascular, incluso el antecedente de IAM, o según los resultados de la serología para *H. pylori* o el uso de AINE, no se observó una heterogeneidad significativa. Se

detectaron 2 casos de trombosis del *stent* definida o probable en el grupo placebo y ninguno en el grupo de omeprazol.

La tasa de hemorragias no GI no difirió sustancialmente entre ambos grupos.

No hubo diferencias en las tasas de eventos adversos graves (10.1% con omeprazol y 9.4% con placebo; $p = 0.48$), o en la de eventos adversos en general (41.3% y 42.8%, respectivamente; $p = 0.33$). Se registró diarrea en el 3% de los sujetos tratados con omeprazol y en el 1.8% de los que recibieron placebo ($p = 0.01$); ningún caso se debió a *Clostridium difficile*. No se detectaron nuevos casos de osteoporosis. Hubo un caso de neuropatía periférica en el grupo placebo. No se observaron diferencias en la frecuencia de neumonía, cefalea, náuseas, anemia o fracturas.

Los autores destacan el hallazgo de una reducción significativa de eventos GI, incluso la hemorragia manifiesta en el tracto digestivo superior en pacientes con doble antiagregación antiplaquetaria asignados aleatoriamente a recibir un IBP. No detectaron aumentos en el riesgo de eventos CV con el uso conjunto de clopidogrel y omeprazol, aun en los pacientes de alto riesgo, a diferencia de lo referido en algunos estudios previos de observación.

Los trabajos anteriores indicaron que el uso de un IBP o un antagonista de los receptores H2 reduce el riesgo de aparición de úlceras en pacientes tratados con aspirina. Sin embargo, no tenían poder estadístico para evaluar los eventos GI clínicos o para analizar el potencial beneficio en los pacientes con antiagregación, y generalmente se llevaron a cabo en poblaciones con alto riesgo de hemorragia. El estudio aquí presentado incluyó una población 10 veces mayor sin sobrerrepresentación de pacientes de alto riesgo y demostró una reducción significativa en las hemorragias digestivas manifiestas en aquellos que recibieron omeprazol en lugar de placebo. Seguramente, el NNT sería menor que el hallado en una población con mayor riesgo GI.

Si bien se están elaborando nuevos antiagregantes plaquetarios más potentes, las investigaciones referidas al clopidogrel son importantes, ya que este fármaco tiene diversas indicaciones y su forma genérica ya está disponible en varios países.

El hecho de que sólo algunos estudios señalaran que los IBP alteran la capacidad antiagregante del clopidogrel, según los autores pone en duda el uso de pruebas de antiagregación *ex vivo* para evaluar el tratamiento. Tanto las pruebas *ex vivo* como los estudios de observación han demostrado su potencialidad de inducir a error.

Como limitaciones, se señala la finalización prematura, que limita su poder estadístico por la menor cantidad de eventos detectados, como también el hecho de que los IC para los eventos CV son amplios, lo que impide descartar definitivamente una interacción entre clopidogrel y omeprazol. Dado que el 94% de la población analizada fue de raza blanca, la prevalencia estimada de sujetos homocigotos para el alelo de pérdida de función del gen CYP2C19 del citocromo P450 fue de 2% a 3%, y en éstos los IBP pueden reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel en forma clínicamente significativa. Se necesitaría una población mucho más extensa con estudios genotípicos para aclarar esta circunstancia. Sin embargo, en cuanto a los criterios de seguridad CV, se incluyeron más pacientes que los planeados inicialmente, y si bien el seguimiento se interrumpió, es esperable que los eventos CV aparecieran poco después del síndrome coronario agudo o de la intervención coronaria percutánea. La falta de un efecto

sobre las hemorragias no GI refuerza el concepto de que no hay una interacción entre omeprazol y clopidogrel. Otra limitación fue que el preparado combinado de omeprazol y clopidogrel es distinto del omeprazol genérico en la farmacocinética, y el estudio no se diseñó con el objetivo de detectar diferencias entre distintos IBP, aunque el más usado en la práctica es el omeprazol.

Los autores concluyen que, según sus resultados, el uso concomitante de un IBP y clopidogrel en pacientes con enfermedad coronaria con doble antiagregación plaquetaria no promueve interacciones significativas desde el punto de vista CV, mientras que reduce significativamente la frecuencia de hemorragias GI.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121309

13 - La Continuidad del Consumo Moderado de Alcohol Podría Ser Beneficiosa en Pacientes con Infarto de Miocardio

Carter M, Lee J, O' Keefe J y colaboradores

American Journal of Cardiology 105(12):1651-1654, Jun 2010

El consumo moderado de alcohol no parece asociarse con efectos deletéreos en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IAM) e incluso podría mejorar su capacidad funcional, en comparación con los sujetos que dejan de ingerir bebidas alcohólicas después del episodio.

Muchos individuos que padecieron un IAM modifican su consumo de alcohol como parte de los cambios del estilo de vida. Dado que se postula que la ingesta moderada de alcohol podría asociarse con beneficios al minimizar el riesgo de eventos vasculares, los autores de este ensayo se propusieron el análisis comparativo de la continuidad del consumo de alcohol en relación con la interrupción de la ingesta en términos de ciertos parámetros específicos (angina de pecho, calidad de vida) y generales (salud mental y física) a mediano y a largo plazo.

A tal fin, se evaluó en forma prospectiva una cohorte de sujetos con IAM que habían formado parte del estudio multicéntrico PREMIER. El consumo de alcohol se cuantificó por medio de un cuestionario validado (*World Health Organization's Alcohol Use Disorders Identification Test*). De los 2 498 participantes del estudio original, se analizaron los datos de los 325 individuos reconocidos como consumidores moderados de alcohol, definidos como aquellos que ingerían bebidas alcohólicas 2 a 4 veces al mes, con una a 4 medidas en cada ocasión. En este subgrupo de sujetos, 273 continuaron consumiendo alcohol en esa proporción, mientras que otros 52 pacientes habían interrumpido la ingesta de bebidas alcohólicas. Para la obtención de datos se emplearon los cuestionarios validados *Short Form-12 (SF-12)* y *Seattle Angina Questionnaire (SAQ)*.

De acuerdo con los investigadores, la mortalidad estimada a los 3 años fue menor entre los sujetos que continuaron consumiendo alcohol en comparación con quienes dejaron de ingerir estas bebidas (6% y 10%, en el mismo orden; $p = 0.3$). Del mismo modo, la tasa de nuevas internaciones dentro del primer año también se consideraron menores (28% y 35%, respectivamente; $p = 0.26$). Ninguna de estas asociaciones se mantuvo al efectuar un ajuste estadístico multivariado en función de la letalidad y las reinternaciones.

De todos modos, en el análisis ajustado por todas las variables, los sujetos que continuaron con un consumo moderado de alcohol después de un IAM se caracterizaron por una funcionalidad física significativamente superior ($p < 0.01$) y una tendencia a mejores niveles de calidad de vida específica para la enfermedad ($p = 0.10$) y de salud mental ($p = 0.51$).

Se postula que el consumo de alcohol podría beneficiar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares debido, entre otros parámetros, al incremento de la sensibilidad a la insulina y a sus efectos antiinflamatorios (reducción de la concentración de proteína C-reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6). Los resultados del presente ensayo coinciden con los de publicaciones previas en las que se han descrito las repercusiones del consumo de alcohol sobre el pronóstico cardiovascular.

Los autores advierten que la información obtenida debe interpretarse con precaución, debido a que la mayor parte de los participantes eran varones de raza blanca, por lo que las conclusiones no pueden extrapolarse a las mujeres o a pacientes de otros grupos étnicos. De todos modos, destacan la importancia de clarificar las recomendaciones acerca de la ingesta de alcohol en aquellos individuos que consumían cantidades escasas o moderadas de bebidas alcohólicas antes de un IAM. Dado que muchos pacientes consideran el consumo de alcohol como un hábito poco saludable, se propone que debería discutirse con los profesionales tratantes las potenciales repercusiones de la interrupción de la ingesta de bebidas alcohólicas en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121279

14 - El Electrocardiograma es un Recurso Eficaz para Estimar la Magnitud de la Masa Cicatricial Miocárdica en los Pacientes Chagásicos

Strauss D, Cardoso S, Wu K y colaboradores

Heart 97(5):357-361, Mar 2011

El electrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivaciones constituye un recurso de bajo costo que resulta ideal para la estratificación de riesgo en los pacientes con enfermedad de Chagas.

Esta afección es provocada por *Trypanosoma cruzi*, un protozoo transmitido por artrópodos vectores (redúvidos). Si bien las tasas de prevalencia más elevadas se describen en América latina, los movimientos migratorios han acrecentado la presencia de esta enfermedad en Europa y América del Norte. Además de un período agudo, esta tripanosomiasis se caracteriza por una fase latente que se prolonga durante años. En el 30% de estos pacientes, se verifica progresión al estadio crónico, con miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y una mortalidad estimada a los 5 años que supera el 50%.

Los hallazgos histopatológicos cardíacos incluyen la fibrosis cicatricial que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La resonancia magnética con refuerzo tardío con gadolinio (RM-RTG) es una estrategia para la identificación *in vivo* de la extensión de estas áreas cicatriciales. Sin embargo, se trata de un recurso de alto costo y baja disponibilidad.

Como contrapartida, el ECG es un método económico y de amplia difusión que permite estimar el monto de tejido cicatricial mediante el sistema de puntaje del complejo QRS de Selvester. Esta escala se asocia inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y representa un factor predictivo de mortalidad en los sujetos con enfermedad coronaria.

En este ensayo, los expertos presentan los resultados de un estudio de correlación entre el puntaje QRS, la FEVI y la magnitud de la masa cicatricial del miocardio estimada por RM-RTG en una cohorte de 44 pacientes chagásicos brasileños con bajo riesgo de cardiopatía coronaria y sin antecedentes de infarto de miocardio.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observó que este sistema de puntaje se correlacionaba en forma directa y significativa con la masa cicatricial miocárdica estimada *in vivo* ($r = 0.69$; $p < 0.0001$) y de modo inverso con la FEVI ($r = -0.54$; $p = 0.0002$).

Por otra parte, los puntajes QRS de los pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II o III fueron significativamente más elevados que los de los sujetos con formas más leves de la enfermedad. Del mismo modo, se verificó que un puntaje QRS ≥ 2 puntos constituyó un factor predictivo de una mayor área cicatricial estimada por RM-RTG con índices de sensibilidad y especificidad de 95% y 83%, en orden respectivo. Se destaca que un puntaje QRS ≥ 7 representa una variable predictiva asociada con la presencia de disfunción ventricular izquierda y con los antecedentes de taquiarritmias ventriculares sostenidas o con repercusión hemodinámica, con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 89%.

Alrededor del 29% de los sujetos asintomáticos con enfermedad de Chagas presentan cambios en el ECG (bloqueo completo de rama derecha con hemibloqueo anterior izquierdo o sin él) que pueden generar confusiones para diagnosticar la presencia de cicatrices miocárdicas. Sin embargo, en este análisis se comprobó que el puntaje QRS resulta de utilidad incluso en los sujetos con alteraciones de la conducción. Dado que la mortalidad asociada con la enfermedad de Chagas se atribuye a la progresión de la insuficiencia cardíaca o a las arritmias ventriculares, la identificación de este puntaje de riesgo en el ECG durante el período asintomático podría permitir el inicio temprano del tratamiento antiparasitario, antiarrítmico y específico contra la insuficiencia cardíaca.

Así, el uso de esta herramienta de bajo costo y amplia difusión podría ser de utilidad para estimar la gravedad de la enfermedad en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121287

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

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estos factores de riesgo cardiovascular parece asociarse con una mayor probabilidad de tromboembolismo venoso?	A) La obesidad. B) La hipertensión. C) La diabetes. D) Todas las opciones son correctas.
2	¿Cuál de estas complicaciones se caracteriza por una menor incidencia en los sujetos con síndrome coronario agudo que reciben una dosis elevada de clopidogrel?	A) La mortalidad cardiovascular. B) El accidente cerebrovascular. C) El infarto de miocardio. D) Ninguna opción es correcta.
3	¿Qué pacientes que consultan en la sala de emergencias por dolor precordial deberían ser hospitalizados siempre?	A) Pacientes con cambios isquémicos en el electrocardiograma. B) Pacientes con dolor típico, pero electrocardiograma, ergometría y niveles de troponina normales. C) Pacientes con dolor típico y enfermedad coronaria previa. D) Las respuestas A y C son correctas.
4	¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes e importantes de la cirugía de la aorta torácica descendente?	A) Mortalidad general y paraplejía. B) Insuficiencia renal. C) Transfusiones y complicaciones cardíacas. D) Todas las opciones son correctas.
5	Señale la opción correcta con respecto a la fisiopatología del síndrome cardiorenal:	A) El aumento de la presión venosa renal disminuye la diuresis. B) La desnervación renal empeora el cuadro. C) El aumento de la presión intraabdominal deteriora la función renal. D) Las respuestas A y C son correctas.
6	¿Cuál de los siguientes factores podría causar aumento de la presión arterial en el accidente cerebrovascular agudo?	A) Hipertensión previa no controlada. B) Activación de sistemas neuroendocrinos en respuesta al estrés. C) Daño de los centros autonómicos cerebrales. D) Todas las opciones son correctas.
7	¿Cuál de estas anomalías caracteriza la dislipidemia aterogénica de la diabetes?	A) La acumulación plasmática de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad. B) El mayor nivel plasmático de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas ricas en triglicéridos. C) La mayor concentración de remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad. D) Todas las opciones son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas las opciones son correctas.	La presencia de obesidad, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia se asocia con mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Esta asociación brinda un mejor fundamento para la pesquisa individual, la modificación de los factores de riesgo y la posibilidad de establecer intervenciones.	D
2	Ninguna opción es correcta.	No se reconocen diferencias significativas entre el uso de dosis convencionales o duplicadas de clopidogrel y administración de dosis bajas o elevadas de aspirina durante los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo en cuanto a la mortalidad cardiovascular y la incidencia de infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares.	D
3	Las respuestas A y C son correctas.	El paciente con enfermedad coronaria previa demostrada y dolor precordial típico, así como los individuos con isquemia electrocardiográfica requieren internación para completar el diagnóstico y el tratamiento necesarios.	D
4	Todas las opciones son correctas.	La mortalidad general, la paraplejía, la insuficiencia renal y las transfusiones y las complicaciones cardíacas son los principales parámetros a tener en cuenta en la cirugía de la aorta torácica descendente.	D
5	Las respuestas A y C son correctas.	Está demostrado que el incremento de la presión venosa renal disminuye la diuresis y el flujo sanguíneo renal en mayor grado que la hipertensión arterial. Esto también sucede con la compresión extrínseca de las venas, como ocurre con los pacientes con síndrome compartimental abdominal. Los sujetos con insuficiencia cardíaca pueden presentar un aumento de la presión intraabdominal.	D
6	Todas las opciones son correctas.	La hipertensión previa no controlada, la activación de sistemas neuroendocrinos en respuesta al estrés y el daño de los centros autonómicos cerebrales pueden provocar aumento de los valores de presión arterial en las etapas agudas del accidente cerebrovascular.	D
7	Todas las opciones son correctas.	Entre otras alteraciones se incluyen la acumulación plasmática de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones y los remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad.	D