

# Trabajos Distinguidos

# Cardiología

Serie

Vol. 18, Nº 2, junio 2011

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

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

**Artículos distinguidos**

- A - Propuesta de Algoritmos de Administración de Terapia Antiagregante Plaquetaria en los Síndromes Coronarios Agudos**  
Marcelo Trivi, SIIC.....2

**Informes seleccionados****Reseñas seleccionadas**

- 1 - Tendencias en el Tiempo y Variaciones en la Práctica en la Dosis de Carga de Clopidogrel en los Pacientes con Infarto de Miocardio sin Elevación del Segmento ST, del National Cardiovascular Data Registry**  
Don C, Roe M, Wiviott S y col.  
American Heart Journal 161(4):689-697, Abr 2011.....6
- 2 - Asociación de los Factores de Riesgo Vascular con la Disección de la Arteria Cervical y el Accidente Cerebrovascular Isquémico en Adultos Jóvenes**  
Debette S, Metso T, Dallongeville J y col.  
Circulation 123(14):1537-1544, Abr 2011.....8
- 3 - Efectos Favorables Aditivos de la Combinación de Atorvastatina y Amlodipina en Pacientes con Hipertensión Leve a Moderada**  
Koh K, Quon M, Shin E y col.  
International Journal of Cardiology 146(3):319-325, Feb 2011.....9
- 4 - La Presión Aórtica Central se Asocia de Manera Independiente con la Función Diastólica**  
Subherwal S, de las Fuentes L, Davila-Roman V y col.  
American Heart Journal 159(6):1081-1088, Jun 2010.....11
- 5 - El Uso de Aspirina para la Prevención Primaria de los Eventos Cardiovasculares en Pacientes Diabéticos**  
Pignone M, Alberts M, Kirkman M y col.  
Journal of the American College of Cardiology 55(25):2878-2886, Jun 2010.....13
- 6 - Ecocardiografía por Doppler en la Insuficiencia Cardíaca Sistólica Avanzada: Una Alternativa No Invasiva al Catéter de Swan-Ganz**  
Temporelli L, Scapellato F, Giannuzzi P y col.  
Circulation. Heart failure 3(3):387-394, May 2010.....14
- 7 - Relación entre la Variabilidad en la Presión Arterial Sistólica entre una Consulta y Otra y la Mortalidad por Todas las Causas en la Población General: Hallazgos del NHANES III, 1988 a 1994**  
Muntner P, Shimbo, Oparil S y col.  
Hypertension 57(2):160-166, Feb 2011.....16
- 8 - La Viabilidad Miocárdica y la Supervivencia en la Disfunción Ventricular Izquierda Isquémica**  
Bonow R, Maurer G, Panza J y col.  
New England Journal of Medicine, Abr 2011.....18

**Novedades seleccionadas**

- 9 - Demuestran la Utilidad de los Stents Liberadores de Drogas en las Estenosis del Tronco de la Coronaria Izquierda**  
Park S, Kim Y, Seung K y col.  
New England Journal of Medicine, Abr 2011.....20
- 10 - Estudian Parámetros Ecocardiográficos que Predicen la Intolerancia al Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca**  
Bajraktari G, Elezi S, Shin E y col.  
International Journal of Cardiology 146(3):385-389, Feb 2011.....20
- 11 - Proponen un Proceso Mecánico para la Patogénesis de la Insuficiencia Mitral Asociada con el Infarto Anteroapical**  
Yosefi C, Beerl R, Levine R y col.  
Circulation 123(14):1529-1536, Abr 2011.....21
- 12 - Discuten el Papel del Trasplante Cardíaco como Terapia de la Insuficiencia Cardíaca Terminal**  
Kittleson M, Kobashigawa J  
Circulation 123(14):1569-1574, Abr 2011.....21

Más novedades seleccionadas.....22-26  
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	7, 10, 14
Bioquímica	1, 7
Cirugía	1, 2, 9, 11, 13, 16
Cuidados Intensivos	1, 6, 8, 9, 11, 12, 16
Diabetología	5
Diagnóstico por Imágenes	1, 4, 6, 8, 10, 13
Educación Médica	5, 10, 14, 16
Endocrinología y Metabolismo	3
Epidemiología	1, 7, 8, 10, 14-16
Farmacología	1, 3, 5, 7, 15
Geriatría	1, 5, 7, 9, 10
Hematología	1, 5
Infectología	16
Medicina Deportiva	10
Medicina Familiar	2, 3, 5, 7, 10, 14-16
Medicina Farmacéutica	1, 5, 7
Medicina Interna	A, 2-5, 7-16
Medicina Legal	14
Nefrología y Medio Interno	7
Neurocirugía	2, 5
Neurología	1, 2, 7
Oncología	15
Pediatría	14
Salud Pública	7
Trasplantes	6, 12



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vntró  
Pi i Margall 19, 08024

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

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



Información adicional en  
www.siic.salud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

**Marcelo Trivi**

### Comité de Expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel Jorge Albertal, Ricardo Ananía, Moisés Apteacar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Siguemitzo Arie, Enrique Asín Cardiel, Fause Attie, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Antonio Bayés de Luna, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, María Castillo Staab, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Ignacio Chávez Rivera, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosin Aguilar, Philippe Coumel, Julio d'Oliveira, Alberto Demartini, Horacio Di Nunzio, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Roberto Estévez, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis Foll, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Enrique Garcilazo, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Florencio Garófalo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecanneler, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jdraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosis, 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 Trongé, Máximo Valentinuazzi, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

### Fuentes Científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiológica Sinica  
Agencia Sistema de Noticias  
Científicas (aSNC-SIIC)  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal  
of 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- Propuesta de Algoritmos de Administración de Terapia Antiagregante Plaquetaria en los Síndromes Coronarios Agudos



Marcelo Trivi, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Jefe de Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Director Científico, Trabajos Distinguidos, serie Cardiología, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Buenos Aires, Argentina



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

#### Abstract

*The use of platelet aggregation inhibitors is very important in coronary artery disease, yet they play a critical roll in acute coronary syndromes. To the well-known benefit of aspirin, clopidogrel was added in the last few years. Recently, prasugrel appears as a therapeutic option, competing with classic tienopiridines, mainly clopidogrel. As both drugs have different pharmacokinetics, it is important to establish handling algorithms to use of these drugs. These algorithms are described in this article.*

#### Resumen

El uso de inhibidores de la agregación plaquetaria es importante en la cardiopatía isquémica, pero desempeña un papel crítico en los síndromes coronarios agudos. Al conocido beneficio de la aspirina se agregó, en los últimos años, el clopidogrel. Recientemente, el prasugrel aparece como una opción terapéutica, compitiendo con el clopidogrel. Como ambas drogas presentan diferente farmacocinética, es importante establecer algoritmos de abordaje para el uso de estos fármacos, que aquí se proponen.

El abordaje de los síndromes coronarios agudos (SCA) es uno de los mayores desafíos de la cardiología y aun de la medicina interna. Grandes progresos se han hecho en los últimos años en el conocimiento y en el tratamiento de estos trastornos.

Actualmente se clasifican en: SCA con elevación persistente del segmento ST (SCACEST), que reemplaza a la clásica denominación de infarto agudo de miocardio (IAM) tipo Q, una definición que viene de la anatomía patológica pero con poco mensaje clínico en la era de la intervención temprana; y SCA sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST), que engloba la angina inestable y el IAM no Q.<sup>1</sup>

En ambas situaciones el mecanismo fisiopatológico es coincidente: la rotura de una placa vulnerable con trombosis sobreagregada. Si la trombosis es oclusiva total, habitualmente se presenta un SCACEST; si es parcial, un SCASEST.

Esta definición se basa en el abordaje distinto de ambos síndromes: en los SCACEST, tratamiento de reperfusión inmediato, ya sea con fibrinolíticos intravenosos o coronariografía de urgencia y angioplastia directa con *stent*; en los SCASEST en cambio, no se utilizan fibrinolíticos ni angioplastia directa, salvo casos especiales.

El tratamiento antiagregante plaquetario tiene gran importancia para el abordaje de los SCA. Ya sea para la angina inestable, el infarto tratado con fibrinolíticos y, más recientemente, la angioplastia directa con *stent*, el uso de antiagregantes, o mejor dicho, su combinación, tiene gran importancia en la evolución. Sin embargo, la aparición de nuevos antiagregantes con distinta farmacocinética hace necesario protocolizar su uso, de acuerdo con el tipo de SCA y el tratamiento elegido. Este es el objetivo de esta propuesta,

en la cual, de acuerdo con la información de estudios controlados, se busca elegir el mejor esquema antiagregante para cada situación clínica.

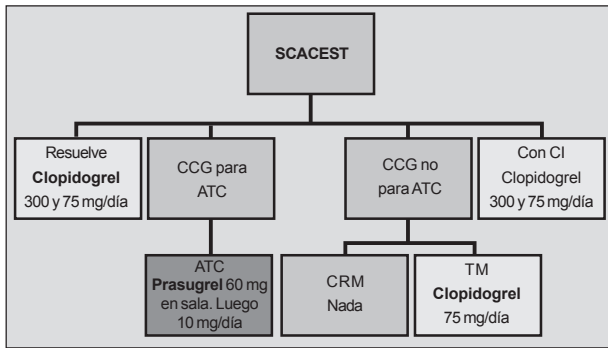
#### Las diferencias entre los antiagregantes

La aspirina debe utilizarse en todos los pacientes sin contraindicaciones absolutas. La dosis debe ser baja, de 100 a 160 mg diarios, sobre todo cuando se usa combinada con un segundo antiagregante, a fin de minimizar el riesgo de hemorragia. La aspirina bloquea una de las vías de la agregación plaquetaria, la de la ciclooxigenasa, pero la agregación sigue siendo posible por otras vías.

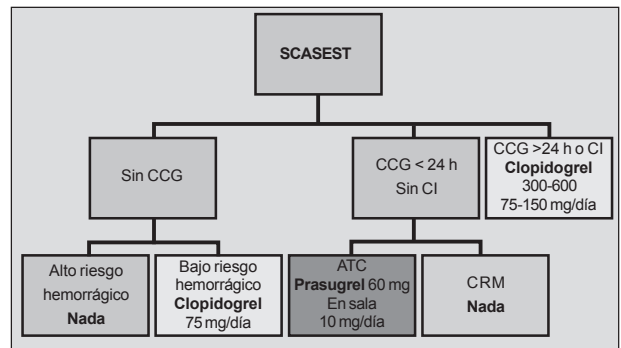
Una de ellas, es la vía del ADP, modulada por el receptor P2Y<sub>12</sub>. Este receptor es bloqueado por las tienopiridinas, la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel, además de por el ticagrelor, aún no disponible para su uso.

El clopidogrel, ampliamente usado junto con la aspirina para evitar la trombosis del *stent* coronario, demostró su utilidad en los SCA, tratados o no con angioplastia, en el estudio CURE.<sup>2</sup> En ese trabajo se comprobó el beneficio del agregado del clopidogrel a la aspirina en un gran número de pacientes, al reducir los eventos isquémicos, con algún exceso de hemorragias. No hubo reducción de la mortalidad pero sí del infarto. En los raros casos de necesidad de cirugía coronaria (uno de cada diez) se recomienda esperar 5 días para la depuración del clopidogrel, dado que la inhibición es irreversible y es necesario que se repongan las plaquetas para evitar una mayor hemorragia quirúrgica.

El clopidogrel presenta una serie de problemas: a la irreversibilidad ya señalada se une la resistencia al fármaco



**Figura 1.** Algoritmo de uso de antiagregantes plaquetarios en SCACEST (ver explicación en el texto). CCG: coronariografía; ATC: angioplastia; CRM: cirugía; TM: tratamiento médico.



**Figura 2.** Algoritmos de uso de antiagregantes plaquetarios en SCAEST (ver explicaciones en el texto). CCG: coronariografía; ATC: angioplastia; CRM: cirugía; TM: tratamiento médico.

que, asociada con la resistencia a la aspirina, parece responsable de al menos algunos de los eventos trombóticos que se observan con la combinación.

El prasugrel, de más reciente aparición, parece tener varias ventajas sobre el clopidogrel. Si bien comparte su metabolismo, tiene un comienzo de acción más rápido (30 minutos frente a 6 horas del clopidogrel) y una mayor y más consistente inhibición de la agregación plaquetaria. Fue ensayado con éxito frente al clopidogrel en el estudio TRITON, en el que logró una reducción de los eventos isquémicos, con leve aumento de las hemorragias, de manera similar a lo que había ocurrido en el estudio CURE con el clopidogrel frente a la aspirina.<sup>3</sup> En un análisis *post hoc* se detectaron ciertos subgrupos de mayor riesgo hemorrágico, como los ancianos, las personas de bajo peso o con antecedentes cerebrovasculares, que hoy se consideran contraindicaciones para el prasugrel.

Estas diferencias permiten el uso de prasugrel en la sala de cateterismo, previo a la colocación del *stent*, cuando ya se conoce la anatomía coronaria. El clopidogrel, en cambio, debe administrarse tempranamente, sin conocer la anatomía coronaria. De esa manera se evita dar tienopiridinas en pacientes que requieran cirugía, que complican el acto operatorio al favorecer la hemorragia.<sup>4</sup> Además, el prasugrel parece preferible al clopidogrel cuando hay resistencia al último, cosa que se puede presumir en algunos casos, pero que todavía es difícil de demostrar en la práctica clínica.

Es importante destacar que hay poca experiencia en el cruzamiento de los tratamientos. Es más, hay pruebas de que esto podría ser riesgoso. Por lo tanto, hasta que haya más datos, se recomienda continuar el tratamiento con clopidogrel o prasugrel en la mayoría de los pacientes en quienes se inicia uno de ellos.

### Protocolo de uso de antiagregantes

Dadas las diferencias farmacocinéticas antes nombradas y la costumbre de usar clopidogrel, la introducción del prasugrel crea el problema de adecuar los tratamientos a las características de los fármacos disponibles. En nuestro centro tuvimos la necesidad de diseñar un protocolo propio para evitar confusiones; el propósito de esta comunicación es compartirlo con la comunidad médica, a fin de lograr un mejor aprovechamiento de los diferentes fármacos disponibles. Se debe aclarar que estos algoritmos son aplicables sólo a centros de alta complejidad cardiovascular, con capacidad de realizar cateterismos e intervenciones de urgencia. Probablemente la

aparición del ticagrelor, de menor biometabolismo y vida media más corta, ensayado con éxito frente al clopidogrel en el estudio PLATO, haga revisar nuevamente esta propuesta.<sup>5</sup> El ticagrelor no fue comparado aún con el prasugrel.

### Protocolo de uso de antiagregantes en SCACEST

En el esquema de la Figura 1 se observan nuestras indicaciones para clopidogrel, prasugrel y cuando no se indican tienopiridinas. Todos los pacientes con SCA deben recibir una carga de aspirina de 300 mg (no de acción prolongada) y 100 mg diarios de mantenimiento de por vida. Los pacientes con indicación de fibrinolíticos, de tratamiento médico o con contraindicaciones para prasugrel deben recibir además clopidogrel a la brevedad, con una carga única de 300 mg y mantenimiento con 75 mg diarios, preferentemente por 1 año. Puede utilizarse también doble dosis (600 mg de carga y 150 mg 1 semana, continuando el mantenimiento con 75 mg).

Los pacientes en quienes se efectúa cateterismo de urgencia y tienen necesidad de ser intervenidos quirúrgicamente no deben recibir tienopiridinas. Aquellos (la mayoría) con indicación de angioplastia directa y sin contraindicaciones deben recibir prasugrel, en una dosis de carga de 60 mg y una de mantenimiento de 10 mg diarios por 1 año. Debe destacarse que el clopidogrel se administra en general fuera de la sala de cateterismo (sin conocer la anatomía coronaria) y el prasugrel, también en general, en la sala de cateterismo, luego de la coronariografía diagnóstica y previo al inicio de la angioplastia (con anatomía coronaria conocida).

### Protocolo de uso de antiagregantes en el SCAEST

Es similar al anterior pero con algunas diferencias (Figura 2). En caso de elegirse el tratamiento médico (sin coronariografía), la opción de agregar clopidogrel a la aspirina depende del riesgo hemorrágico del paciente. Si es bajo, es mejor agregar clopidogrel. Si se planea una coronariografía más allá de las 24 horas o hay contraindicaciones para prasugrel, es preferible indicar clopidogrel. Si se planea una coronariografía temprana dentro de las 24 horas, cada vez más en boga, es preferible no dar clopidogrel y usar prasugrel en caso de angioplastia, ya que la probabilidad de cirugía es mayor.

### Conclusiones

Ante la aparición de nuevos antiagregantes plaquetarios para el uso en SCA, se hace necesario el uso de protocolos específicos, tratando de aprovechar mejor las ventajas de cada

uno. El clopidogrel continúa vigente pero compite hoy con el prasugrel, más potente y de comienzo de acción más rápido. Si se evitan las contraindicaciones y se lo emplea exclusivamente

ante la necesidad del implante de un *stent* coronario, el prasugrel presenta alguna ventaja sobre el clopidogrel como terapia adyuvante en los cuadros coronarios agudos.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Primera edición, [www.siiusalud.com](http://www.siiusalud.com): 26/1/2011

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

### Bibliografía

1. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. Rev Argent Cardiol 73(Supl.3):1-62, 2005.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345(7):494-502, 2001.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 357:2001-15, 2007.
4. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? Eur Heart J 26:576-83, 2005.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsén M; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 361(11):1045-57, 2009.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Informes seleccionados

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

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

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Tendencias en el Tiempo y Variaciones en la Práctica en la Dosis de Carga de Clopidogrel en los Pacientes con Infarto de Miocardio sin Elevación del Segmento ST, del *National Cardiovascular Data Registry*

Don C, Roe M, Wiviott S y colaboradores

University of Washington Medical Center, Seattle, EE.UU.; Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.; Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[Temporal Trends and Practice Variations in Clopidogrel Loading Doses in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, from the National Cardiovascular Data Registry]

*American Heart Journal* 161(4):689-697, Abr 2011

Entre 2007 y 2008 se registró un aumento en el uso del clopidogrel, en dosis de carga de 600 mg, en los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; este esquema es más frecuente en los enfermos con riesgo bajo sometidos a una estrategia invasiva en forma precoz y que reciben el clopidogrel durante el procedimiento.

Numerosos estudios clínicos han confirmado la eficacia del clopidogrel en los enfermos con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAM-sin ST). Sin embargo, los ensayos de inhibición de la agregación plaquetaria mostraron resultados muy variables luego de la administración de una dosis de carga de 300 mg y, por ahora, el esquema óptimo de dosificación no se estableció.

Las recomendaciones vigentes establecen que en los enfermos con IAM-sin ST, el clopidogrel debe administrarse lo antes posible; sin embargo, algunos profesionales no son partidarios de este abordaje, especialmente cuando existe la posibilidad de que los enfermos posteriormente sean sometidos a cirugía coronaria. En la presente investigación, los autores analizan los cambios en el tiempo en la dosis de carga del clopidogrel y en el momento del tratamiento en los pacientes internados por IAM-sin ST; la información, añaden, es de importancia decisiva ante la creciente introducción de nuevos antiagregantes plaquetarios.

#### Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo abarcó pacientes del *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) ACTION *Get With the Guidelines* (GWTG) Registry, un sistema que incluye todos los enfermos internados por infarto agudo de miocardio.

La muestra final de estudio abarcó 45 504 enfermos asistidos entre 2007 y 2008, clasificados según la dosis de carga del clopidogrel antes del cateterismo o durante éste, y antes de la intervención coronaria percutánea (ICP) o durante ésta. El tratamiento agudo con clopidogrel se definió en todos los enfermos que recibieron el fármaco en el transcurso de la

primeras 24 horas posteriores a la primera consulta; la terapia previa al cateterismo y a la ICP fue la que se indicó hasta una hora antes del procedimiento, mientras que el tratamiento durante el cateterismo o la ICP fue el que se administró menos de una hora antes del estudio o de la intervención hasta cualquier momento después de éste.

La hemorragia mayor fue la que se asoció con una caída de los niveles de hemoglobina de 4 g/dl o más y la hemorragia intracraneal o retroperitoneal. En el cálculo del riesgo de la mortalidad intrahospitalaria se aplicó el índice *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE).

El parámetro primario de análisis fue la dosis de carga del clopidogrel en las primeras 24 horas: ninguna, 75 a 300 mg, 300 mg y 600 mg. Los enfermos que recibieron entre 75 y menos de 300 mg se consideraron conjuntamente en el grupo de menos de 300 mg. Los pacientes se compararon según las características clínicas basales, el tratamiento, los procedimientos y la institución en la que fueron asistidos. La modificación en el tiempo en el patrón de prescripción del clopidogrel se valoró en 8 intervalos de tres meses, desde Q1-2007 hasta Q4-2008. Asimismo, las tendencias se clasificaron según el momento del cateterismo, del tratamiento con clopidogrel y de la administración de otros fármacos –inhibidores de la trombina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa).

Los análisis comparativos se realizaron entre los pacientes que no recibieron clopidogrel y los enfermos tratados en forma aguda con menos de 300, 300 o 600 mg de clopidogrel; se aplicaron pruebas de *chi* al cuadrado, de Kruskal-Wallis y de Wilcoxon. La frecuencia de hemorragia entre los grupos se comparó con el modelo del ACTION.

#### Resultados

El 46.4% de los 45 504 enfermos con IAM-sin ST (n = 21 106) no recibieron clopidogrel en las primeras 24 horas posteriores a la internación; 7 385 de ellos, sin embargo, fueron tratados con el fármaco con posterioridad. El 53.6% (n = 24 398) recibieron clopidogrel en las primeras 24 horas: 5 037 (20.7%) recibieron una dosis de carga de menos de 300 mg; 9 367 (38.4%) fueron tratados con una dosis de carga de 300 mg y 9 994 (41%) recibieron 600 mg.

En comparación con los pacientes tratados con 600 mg, los enfermos que no recibieron clopidogrel en las primeras 24 horas tuvieron una mediana de edad 10 años mayor. La frecuencia de hipertensión, diabetes, diálisis, enfermedad pulmonar crónica, infarto de miocardio previo, revascularización anterior, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica fue más baja en los enfermos que recibieron 600 mg de clopidogrel ( $p < 0.0001$ ). Los pacientes que no fueron tratados en las primeras 24 horas presentaron una frecuencia 2 a 3 veces más alta de fibrilación auricular y más frecuentemente estaban tratados con warfarina, respecto de los otros grupos.

El porcentaje de enfermos con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) aumentó en la medida que la dosis de carga del clopidogrel se redujo ( $p < 0.0001$ ). La menor frecuencia de ICC se registró en los pacientes tratados con 600 mg, mientras que



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

la frecuencia más alta se observó en los individuos que no recibieron clopidogrel. Por el contrario, el tabaquismo y la obesidad fueron más comunes entre los sujetos que recibieron dosis más alta de clopidogrel.

El incremento de la dosis de carga del clopidogrel se correlacionó con el menor número de enfermedades simultáneas, según los resultados del puntaje de riesgo de mortalidad intrahospitalaria GRACE. Los pacientes que no recibieron clopidogrel presentaron los puntajes más altos en la escala; en cambio, fueron más bajos en los enfermos asignados a menos de 300 mg de clopidogrel; los sujetos tratados con 600 mg tuvieron el menor riesgo estimado.

La utilización de aspirina, warfarina, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina, antagonistas de la aldosterona y estatinas fue menor en los enfermos que recibieron dosis más altas de clopidogrel; los enfermos que recibieron 600 mg fueron los que con menor frecuencia estaban tratados con estos fármacos.

En cambio, la utilización de heparina no fraccionada, bivalirudina e inhibidores de la GP IIb/IIIa durante la internación se asoció con dosis mayores de clopidogrel: los enfermos que recibieron 600 mg de clopidogrel recibían con mayor frecuencia estos fármacos en comparación con los pacientes tratados con dosis más bajas y con los sujetos que no recibieron clopidogrel en las primeras 24 horas. El uso de fondaparinux, argatroban y lepirudina fue bajo y similar en todos los grupos.

Los enfermos tratados con 600 mg de clopidogrel por lo general recibieron la medicación en el contexto de la ICP, mientras que los pacientes que recibieron 300 mg o menos como dosis de carga habitualmente fueron tratados antes de la ICP. Los enfermos que recibieron el clopidogrel en el contexto de la ICP por lo general fueron tratados simultáneamente con inhibidores de la GP IIb/IIIa (76.9%) en comparación con los individuos tratados antes del procedimiento (67.1%,  $p < 0.0001$ ). Además, un porcentaje mayor de los enfermos tratados con 300 mg en el contexto de la ICP recibió inhibidores de la GP IIb/IIIa (83.5%) respecto de los que recibieron 600 mg (74.6%;  $p < 0.0001$ ).

En el 88.3% de los enfermos ( $n = 34\ 949$ ) se efectuó cateterismo coronario diagnóstico. Los índices de ICP tendieron a aumentar, mientras que los de la cirugía con injerto tendieron a disminuir en la medida que la dosis de clopidogrel aumentó. La angiografía diagnóstica, el cateterismo en el transcurso de las 24 a 48 horas y la ICP (angioplastia y colocación de *stents*) se relacionaron directamente con las dosis crecientes de clopidogrel ( $p < 0.0001$ ).

El 51.2% de los pacientes sometidos a un procedimiento invasivo recibieron 300 mg de clopidogrel; sólo el 23.7% de dichos sujetos fueron tratados con la dosis más alta. El 69.6% de los enfermos tratados con clopidogrel en el contexto de la ICP recibieron 600 mg de clopidogrel y sólo el 24.4% fueron tratados con 300 mg.

Con mayor frecuencia los enfermos que recibieron 600 mg de clopidogrel tuvieron enfermedad de un único vaso; en cambio, la prevalencia de patología de 3 vasos fue muy inferior (24.3%) en comparación con el grupo de 300 mg o menos de clopidogrel (29.8% en ambos casos;  $p < 0.0001$  en las dos situaciones). El índice de cirugía de derivación con injerto fue muy bajo entre los sujetos que recibieron 600 mg (3.2%) respecto de un 8.8% entre los tratados con menos de 300 mg, 8.8% en los que fueron medicados con 300 mg y 19.9% en los que no recibieron clopidogrel en las primeras 24 horas ( $p < 0.0001$ ). Sin embargo, este fenómeno estuvo fuertemente asociado con el momento en el que se indicó la dosis de carga del clopidogrel. Entre los pacientes tratados con una dosis de carga antes del cateterismo, los índices de cirugía con injerto fueron más parecidos: 9.7% en los sujetos que recibieron

600 mg, 11.5% en los asignados a menos de 300 mg y 12.8% en los individuos medicados con 300 mg ( $p < 0.0009$ ).

La incidencia de eventos hemorrágicos intrahospitalarios y la mortalidad se relacionaron en forma inversa con la dosis de clopidogrel; los índices más bajos para ambos parámetros se registraron en los pacientes que recibieron una dosis de carga de 600 mg. Sin embargo, en el modelo con ajuste, el riesgo de hemorragia mayor fue similar en los diversos grupos ( $p = 0.2872$ ).

Entre los pacientes tratados con clopidogrel en las primeras 24 horas entre 2007 y 2008, la utilización de 600 mg aumentó desde un 36.4% a un 45.5%, mientras que la utilización de 300 mg o menos disminuyó de 40.1% a 37.1% en el mismo período. La administración de 300 mg fue más común antes del cateterismo, mientras que la dosis de carga de 600 mg fue más frecuente en el contexto del procedimiento. Sin embargo, tanto para el tratamiento previo como para la terapia durante el procedimiento, la dosis aumentó a lo largo del tiempo. El mismo patrón se observó al analizar los individuos sometidos a ICP. La tendencia persistió aun después de considerar la utilización de la bivalirudina y de los inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Se comprobaron diferencias regionales y hospitalarias importantes en las dosis de carga. Los hospitales de la región oeste utilizaron con mayor frecuencia dosis de carga elevadas, en comparación con las instituciones del noreste y del sur; en estas últimas fue más común el uso de dosis de carga de clopidogrel de 300 mg. La utilización del clopidogrel en las primeras 24 horas fue más frecuente en los centros académicos (62.7% en comparación con el 50.7% de las instituciones no académicas).

## Discusión

En el período analizado, la utilización de 600 mg de clopidogrel como dosis de carga aumentó considerablemente, entre los pacientes registrados en el NCDR ACTION-GWTG Registry. En la actualidad, este esquema sería más común que el recomendado por la *Food and Drug Administration*, de 300 mg.

Los autores recuerdan que en 2007, el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* sugirieron el uso de dosis altas de clopidogrel en los enfermos con angina de pecho inestable o con IAM-sin ST; sin embargo, hicieron hincapié en la falta de datos firmes al respecto.

Diversos estudios publicados antes de 2007 sugirieron una inhibición de la agregación plaquetaria mayor y más rápida en los enfermos tratados con 600 mg de clopidogrel; el índice de eventos cardiovasculares también fue más bajo en estos pacientes en comparación con los que recibieron 300 mg. En función de estos primeros trabajos, muchos profesionales comenzaron a usar la dosis de carga de 600 mg, especialmente en los individuos sometidos a ICP que no habían recibido clopidogrel con anterioridad.

Los resultados del presente estudio confirman que la dosis de carga de 600 mg es la que predomina globalmente y fue la más comúnmente utilizada en los pacientes sometidos a cateterismo precoz y en los enfermos que recibieron el fármaco en el momento de la ICP. El aumento temporal en el uso de dosis más altas de clopidogrel persistió en los análisis que evaluaron el uso de otros antiagregantes plaquetarios.

El efecto paradójico –utilización de terapia menos agresiva en los enfermos con riesgo más elevado– ha sido descrito en diversas enfermedades cardíacas. En el presente trabajo, los enfermos con más patologías intercurrentes, los sujetos de más edad o con antecedente de fibrilación auricular o de accidente cerebrovascular y los pacientes tratados con warfarina o con múltiples factores de riesgo fueron los que con menor frecuencia recibieron clopidogrel en dosis de 600 mg, probablemente por el mayor temor a las complicaciones hemorrágicas.



En la investigación se comprobaron esencialmente dos patrones de uso del clopidogrel; el pretratamiento con 300 mg antes del cateterismo y la administración de 600 mg en los enfermos sometidos primero al cateterismo y luego a la ICP. La tendencia a la utilización de dosis mayores durante la ICP sugiere que los profesionales optan por la antiagregación más rápida y más intensa pero que no son partidarios del pretratamiento sin saber si los enfermos serán sometidos a ICP, fundamentalmente por el riesgo de hemorragia.

Los resultados también indican que muchos profesionales no adoptan las recomendaciones vigentes de indicar clopidogrel lo antes posible en todos los enfermos con síndromes coronarios agudos, una situación que merece mayor investigación.

### Conclusiones

Entre 2007 y 2008, la utilización de dosis elevadas de clopidogrel aumentó considerablemente, especialmente en los enfermos de riesgo bajo que reciben el tratamiento en el contexto de la ICP. En función de este patrón de uso, es probable que los nuevos antiagregantes sean rápidamente aceptados por los profesionales. Sin embargo, también es muy probable que la variabilidad en la práctica de uso persista en el tiempo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122767](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122767)

## 2 - Asociación de los Factores de Riesgo Vascular con la Disección de la Arteria Cervical y el Accidente Cerebrovascular Isquémico en Adultos Jóvenes

Debette S, Metso T, Dallongeville J y colaboradores

Pasteur Institute, Lille, Francia; Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

[Association of Vascular Risk Factors with Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke in Young Adults]

Circulation 123(14):1537-1544, Abr 2011

*El perfil de riesgo vascular en pacientes jóvenes con disección de las arterias vertebrales difiere del descrito en otros sujetos con accidente cerebrovascular isquémico. Mientras que la hipertensión arterial se asocia con un mayor riesgo, se describe una relación inversa entre esta enfermedad vascular y la hipercolesterolemia, el sobrepeso y la obesidad.*

Si bien la disección de las arterias cervicales (DAC) es una de las principales causas de accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) en los pacientes jóvenes, no se conocen con precisión los factores de riesgo relacionados con esta alteración. A pesar de que se reconocen a la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, la obesidad y las dislipidemias entre los principales parámetros asociados con las enfermedades vasculares, la repercusión de estas variables en los enfermos con DAC no se ha estudiado en forma detallada. En los pocos estudios previos, los resultados han sido contradictorios, ya que en algunos casos se verificaron probables asociaciones con la hipertensión o el índice de masa corporal (IMC), mientras que en otros ensayos no se describieron correlaciones significativas.

El presente análisis es un estudio de comparación de la prevalencia de los factores de riesgo vascular en los sujetos con DAC en relación con lo ocurrido en enfermos jóvenes con ACVI por otra causa y en sujetos de control.

### Pacientes y métodos

El estudio CADISP (*Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients*) fue un protocolo realizado en 20 centros de nueve países entre 2004 y 2009. En el estudio se incluyeron, en una fase retrospectiva y una etapa prospectiva, los datos obtenidos de pacientes con DAC y con ACVI por otras causas, apareados según la edad y sexo, con el objetivo de identificar factores genéticos de susceptibilidad. En el presente subanálisis se evalúa la información de 690 sujetos con DAC y 556 enfermos con ACVI por otras causas en los cuales se disponía de datos completos (cohortes de Bélgica, Italia, Finlandia y Francia).

Se consideraron en el grupo DAC a los pacientes con hematoma parietal, dilatación aneurismática, estenosis prolongada, desgarro de la íntima, imagen de doble lumen u oclusión por encima de la bifurcación carotídea. En el grupo de ACVI por otras causas se incluyeron los individuos con isquemia cerebral reciente confirmada en estudios por imágenes tras la exclusión de una DAC.

Se conformó una cohorte de control integrada por pacientes apareados por edad y sexo que participaron de estudios poblacionales en regiones geográficas similares. Se reunieron para todos los grupos datos relacionados con la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia (con la excepción de la cohorte finlandesa, dado que esta información no estaba disponible), diabetes, tabaquismo, IMC, peso y talla. Todas las variables se procesaron con pruebas estadísticas específicas, incluido un análisis de regresión multinomial ajustada por el país de origen, la edad y el sexo.

### Resultados

La mayor parte de los pacientes con DAC habían presentado una disección en la carótida interna. Más de las tres cuartas partes del grupo de estos individuos se caracterizaron por isquemia cerebral como consecuencia de la DAC. En cambio, en los sujetos con ACVI por otras causas, la mayoría de los casos se atribuyeron a un origen cardioembólico o a etiologías no determinadas. Se verificó que los enfermos con DAC o ACVI por otra causa eran significativamente más jóvenes que los integrantes del grupo de control. Con la excepción de dos hermanos con DAC, los restantes participantes no eran familiares entre sí.

Los autores destacan que la hipertensión arterial se asoció con una prevalencia significativamente más elevada entre los sujetos con DAC en comparación con los individuos de control ( $p < 0.0001$ ). Como contrapartida, tanto la hipercolesterolemia como el sobrepeso y la obesidad fueron menos frecuentes en los individuos de DAC. En este contexto, se describe que el incremento del IMC se correlacionó en forma lineal con un menor riesgo de DAC, en forma independiente del país de origen.

La inclusión de todos los factores de riesgo en un mismo modelo de análisis estadístico permitió observar una asociación positiva y significativa entre la hipertensión y la DAC, así como una correlación inversa y también significativa entre la hipercolesterolemia, la obesidad y el sobrepeso con esta afección neurovascular. En un subanálisis, se describió una asociación inversa entre la DAC y el colesterol total (*odds ratio* [OR] = 0.51;  $p < 0.0001$  por cada mmol/l de aumento) y su fracción asociada a lipoproteínas de baja densidad ([LDLc]; OR = 0.51;  $p < 0.0001$  por cada mmol/l de incremento).

Estas asociaciones entre los factores de riesgo vascular y la DAC no se modificaron cuando se estratificaron los resultados en función de la localización de la disección, de la presencia o ausencia de isquemia cerebral y de la exclusión de los individuos menores de 35 años.

En otro orden, los expertos mencionan que la prevalencia de todos los factores de riesgo vascular fue significativamente menor en los enfermos con DAC en

comparación con los sujetos con ACVI por otras causas. Esta diferencia no se modificó cuando el modelo estadístico se ajustó por medio de la inclusión de todos los factores de riesgo en la misma ecuación de regresión. Del mismo modo, no se observaron cambios en esta asociación cuando se restringió el análisis a los pacientes con isquemia cerebral vinculada con la DAC. Por otra parte, se señala que la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo fueron significativamente más frecuentes entre los enfermos con ACVI por otras causas en comparación con los integrantes del grupo de control, sin diferencias en la estratificación por el país de origen o la causa del ACVI.

### Discusión

Según manifiestan los investigadores, los pacientes con DAC se caracterizan por una mayor prevalencia de hipertensión y menores índices de hipercolesterolemia, obesidad y sobrepeso en comparación con individuos de edad, sexo y país de origen similares. Estas asociaciones fueron independientes de la localización de la disección (carótida interna o arteria vertebral) y de la presencia o ausencia de isquemia cerebral relacionada con la DAC. Por otra parte, todos los factores de riesgo vascular incluidos en el análisis fueron menos prevalentes en los individuos con DAC en comparación con los sujetos apareados por edad, sexo y lugar de procedencia con un ACVI por otra causa. Se destaca que los pacientes jóvenes con un ACVI de origen diferente a una DAC tenían índices más elevados de hipertensión, diabetes o tabaquismo que los individuos elegidos como control.

Aunque la hipertensión se considera un factor de riesgo relevante para la disección aórtica, su correlación con la DAC es motivo de debate. En el presente análisis, este factor de riesgo se asoció con una mayor prevalencia en los individuos con DAC. Mientras que la correlación entre una menor proporción de casos de hipercolesterolemia en pacientes con DAC no había sido descrita con anterioridad, la relación entre un menor IMC y esta afección neurovascular había sido citada en un estudio previo. Agregan que la menor prevalencia de factores de riesgo vascular entre los pacientes con DAC en comparación con otros individuos jóvenes con ACVI de otra causa coincide con los resultados de ensayos anteriores. De un modo similar a lo que se describe en pacientes de mayor edad, la hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar son más frecuentes en los enfermos jóvenes con ACVI de causas distintas a la DAC cuando se los compara con sujetos de control.

Se postula que la DAC se origina por la coexistencia de múltiples procesos patológicos, cuya vía final es la debilidad o el mayor estrés sobre la pared arterial. Se presume que, en el contexto de una pared vascular más débil, un evento agudo (trauma cervical, infección) actúa como factor desencadenante. La hipertensión arterial incrementaría el riesgo de DAC por medio del aumento de la rigidez carotídea, aunque podría existir un componente constitucional de esta mayor rigidez de la pared arterial.

Si bien no se efectuó una pesquisa de lesiones por aterosclerosis en estos pacientes, los autores conjeturan que esta afección no parece un factor predisponente para las DAC. Así, el envejecimiento y la aterosclerosis se vinculan con una ecoestructura más homogénea e incremento de la proporción de puentes de colágeno y elastina, con menor riesgo de disección. La hipercolesterolemia, el aumento del IMC y la diabetes podrían acelerar este proceso. No obstante, se presume que los niveles de colesterol y el peso podrían constituir variables de confusión, asociadas con alteraciones genéticas subyacentes o mayor susceptibilidad. El síndrome de Marfan, una anomalía congénita del tejido conectivo, se vincula con una mayor talla y un menor IMC; aunque este síndrome sólo se asocia levemente con las DAC,

se estima que otras alteraciones del tejido conectivo podrían representar factores predisponentes para las disecciones arteriales.

Si bien estos resultados deben confirmarse en estudios independientes, se considera que esta información podría optimizar la comprensión de los mecanismos subyacentes de las DAC, las cuales constituyen una causa importante de ACVI en adultos jóvenes. Además de la validación de estos datos, se propone incluir una evaluación simultánea de la estructura de la pared carotídea y de los factores genéticos subyacentes en futuros ensayos.

### Conclusiones

Los autores aseguran que el perfil de riesgo vascular de los pacientes con DAC difiere del descrito en individuos jóvenes con ACVI por otras causas. Mientras que la hipertensión arterial se asocia con un mayor riesgo de DAC, se describe una relación inversa entre esta enfermedad vascular y la hipercolesterolemia, el sobrepeso y la obesidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122769](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122769)

## 3 - Efectos Favorables Aditivos de la Combinación de Atorvastatina y Amlodipina en Pacientes con Hipertensión Leve a Moderada

*Koh K, Quon M, Shin E y colaboradores*

Gachon University, Incheon, Corea del Sur; National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

*[Additive Beneficial Effects of Atorvastatin Combined with Amlodipine in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension]*

**International Journal of Cardiology** 146(3):319-325, Feb 2011

*La terapia combinada con atorvastatina y amlodipina mejora la función endotelial y aumenta los niveles de adiponectina y la sensibilidad a la insulina en mayor medida que cada fármaco por separado.*

La hipertensión (HTA) es un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. La característica común de la HTA y la enfermedad coronaria es la presencia de disfunción endotelial, que suele verse junto con la resistencia a la insulina (RI) y sus manifestaciones, como obesidad y diabetes tipo 2 (DBT2). La hipercolesterolemia y la HTA tienen efectos perjudiciales sinérgicos en la promoción de eventos cardíacos. Según estudios recientes, las dosis bajas de atorvastatina (ATV) son beneficiosas para la prevención de la enfermedad cardiovascular (CV) en ausencia de dislipidemia. Por otro lado, el tratamiento con ATV y amlodipina (AML) reduce la tasa de eventos CV más que el uso sólo de AML en pacientes hipertensos, aunque la ATV puede alterar el metabolismo de la glucemia.

Las estatinas lipofílicas, en especial en dosis altas, también pueden reducir la secreción de insulina y aumentar la RI; los resultados de estudios sobre los efectos de la ATV sobre la RI han sido contradictorios.

Las células adiposas secretan adiponectina, una adipocitoquina antiinflamatoria, cuyos niveles se correlacionan negativamente con la obesidad y la RI. Por ello, los niveles bajos de adiponectina podrían promover la RI más que sólo servir como un marcador de la sensibilidad a la insulina (SI).

Tanto la ATV como la AML mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio mediante distintos mecanismos biológicos; por ello, los tratamientos combinados que permiten el uso de dosis menores de ATV podrían brindar beneficios tanto a nivel CV como metabólico, en forma simultánea. Esto es lo que intentaron demostrar los autores del siguiente estudio en pacientes con HTA.

### Métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo, con 3 ramas de tratamiento (2 meses cada uno) y cruzado con 2 períodos de reposo farmacológico (2 meses cada uno).

La HTA se definió a partir de valores de presión arterial (PA)  $\geq 140/90$  mm Hg. Se incluyeron 45 pacientes con HTA leve a moderada (PA sistólica  $< 180$  mm Hg y diastólica  $< 11$  mm Hg). Se excluyeron aquellos con HTA grave, angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia renal o hepatopatía crónica, y a quienes hubieran recibido un hipolipemiente o antihipertensivo (incluso los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores tipo 2 de angiotensina II (ARA II) o bloqueantes de los canales de calcio [BCC]) en los 2 meses previos. La PA se consideró como el promedio de 2 tomas separadas en el brazo derecho en posición sentada, con un reposo previo de al menos 10 minutos). Se les indicó a los participantes dieta hiposódica. La adhesión al tratamiento se determinó por el recuento de comprimidos. La dosis se tituló de 5 a 10 mg en el lapso de 2 semanas (período de preinclusión) para evitar los efectos adversos de la AML, salvo aparición de hipotensión (PA sistólica  $< 100$  mm Hg); a éste le siguió un período de 3 semanas de reposo farmacológico, al final del cual recibieron placebo con 20 mg de ATV o 10 mg de AML. De los 45 participantes, 42 toleraron la dosis de 10 mg/día y mantuvieron la PA sistólica por encima de 100 mm Hg en las 3 horas posteriores a la administración. En cuanto a los eventos adversos, 2 pacientes presentaron hipotensión por AML y otro enrojecimiento facial intenso y fueron retirados del estudio. La media de edad de los participantes fue de  $53 \pm 2$  años y la proporción hombre:mujer, 22:20. El promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de  $25.45 \pm 0.36$  kg/m<sup>2</sup>. Se identificaron 3 casos de DBT2 y 3 participantes eran fumadores (7% cada uno). Los pacientes fueron asignados a recibir 1 de los siguientes 3 tratamientos durante 2 meses: 20 mg/día de ATV y placebo (ATV), 20 mg/día de ATV y 10 mg/día de AML (ATV+AML), o 10 mg/día de AML y placebo (AML).

Se extrajeron muestras de sangre en ayunas antes y después de las 8 semanas de cada tratamiento. Se determinaron los niveles de insulina, malondialdehído (MDA), adiponectina y proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus); se calculó el índice QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Index*), un marcador indirecto de la SI. Se hicieron estudios por ecografía Doppler color de la arteria braquial derecha.

Los resultados se expresan como promedios  $\pm$  error estándar de la media (SEM) o intervalo de mediana (25% a 75%). Se analizaron los efectos de los distintos tratamientos sobre la función vascular de acuerdo con los marcadores de oxidación e inflamación y la SI. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

No se vieron diferencias al comparar los valores iniciales de los participantes de cada rama de tratamiento. Para descartar un efecto de arrastre del período de tratamiento anterior se compararon los valores previos al primero con los previos al segundo y al tercero, y tampoco se hallaron diferencias.

Los 3 tratamientos provocaron una disminución significativa de la PA sistólica y diastólica al cabo de 2 meses. Sin embargo, ATV+AML o AML sola produjeron las reducciones más notables ( $p < 0.001$ ). En cuanto a los niveles de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y apolipoproteína B, se redujeron tanto con ATV+AML como con ATV ( $p < 0.001$ ); estas reducciones fueron mayores que las vistas con AML ( $p < 0.001$ ). Los 3 tratamientos disminuyeron significativamente los niveles de triglicéridos, sin diferencias entre ellos. La AML aumentó los niveles de HDLc, aunque sin diferencias sustanciales respecto de los otros tratamientos.

Las concentraciones de MDA se redujeron  $11 \pm 3\%$  con ATV y  $20 \pm 2\%$  con ATV+AML ( $p < 0.001$  para ambos), pero con AML alcanzaron una disminución no significativa ( $p = 0.243$ ). La mayor reducción se observó con el tratamiento combinado ( $p < 0.001$ ). La respuesta de dilatación mediada por flujo a la hiperemia aumentó significativamente con los 3 tratamientos,  $82 \pm 9\%$  con ATV,  $131 \pm 10\%$  con la terapia combinada y  $64 \pm 7\%$  con AML ( $p < 0.001$  para los 3), pero los mayores aumentos se registraron con ATV+AML ( $p < 0.001$ ). La respuesta dilatadora de la arteria braquial a la nitroglicerina fue similar con los 3 esquemas y no mostró cambios sustanciales.

Los niveles de PCRus disminuyeron en forma significativa con ATV y con ATV+AML:  $9 \pm 10\%$  ( $p = 0.031$ ) y  $9 \pm 1\%$  ( $p = 0.002$ ) respectivamente. No se vieron cambios con AML.

Se detectaron correlaciones inversas notables entre los niveles iniciales de adiponectina e IMC (previos a ATV:  $r = -0.425$ ;  $p = 0.005$ ; previos a ATV+AML:  $r = -0.318$ ,  $p = 0.04$ ; previos a AML:  $r = -0.357$ ,  $p = 0.021$ ). También entre los niveles iniciales de adiponectina y triglicéridos ( $r = 0.498$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.247$ ,  $p = 0.115$ ; y  $r = -0.414$ ,  $p = 0.006$ , respectivamente). Las correlaciones entre la adiponectina y las concentraciones iniciales de HDLc fueron significativas ( $r = -0.350$ ,  $p = 0.023$ ;  $r = 0.317$ ,  $p = 0.041$ ; y  $r = 0.613$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente). No se hallaron correlaciones entre los niveles iniciales de adiponectina y los de insulina o el QUICKI.

La ATV redujo los valores de adiponectina  $11 \pm 3\%$ , pero ATV+AML y AML aumentaron dichos valores  $25 \pm 4\%$  ( $p < 0.001$ ) y  $18 \pm 3\%$  ( $p < 0.001$ ), respectivamente. Los niveles de insulina aumentaron con ATV  $26 \pm 8\%$  ( $p = 0.004$ ); no se modificaron con ATV+AML ( $p = 0.320$ ) y disminuyeron con AML  $13 \pm 6\%$  ( $p = 0.001$ ). La ATV redujo el QUICKI  $2 \pm 1\%$  ( $p = 0.026$ ); ATV+AML lo aumentaron  $3 \pm 1\%$  ( $p = 0.034$ ) y la AML  $4 \pm 1\%$  ( $p = 0.003$ ), respectivamente.

No se detectaron asociaciones entre los cambios en la respuesta dilatadora mediada por flujo a la hiperemia, niveles de adiponectina, insulina o RI con modificaciones en los valores de las lipoproteínas o la PA en ninguno de los tratamientos. Luego de los tratamientos se vieron correlaciones inversas entre los cambios porcentuales de adiponectina y los de insulina ( $r = -0.304$ ,  $p = 0.05$  luego de ATV;  $r = -0.329$ ,  $p = 0.033$  luego de ATV+AML;  $r = -0.405$ ,  $p = 0.008$ ). También hubo correlaciones entre los cambios porcentuales de los niveles de adiponectina y de los valores de QUICKI ( $r = -0.417$ ,  $p = 0.006$ ;  $r = 0.435$ ,  $p = 0.004$ ; y  $r = 0.474$ ,  $p = 0.002$  respectivamente) y entre los cambios porcentuales de QUICKI y los de insulinemia ( $r = -0.935$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.877$ ,  $p < 0.001$ ; y  $r = -0.912$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente).

La PCR inhibe la expresión genética y la producción adipocitaria de adiponectina, pero no se observaron correlaciones significativas entre los niveles de adiponectina y los de PCRus antes de los tratamientos o después de estos.

### Discusión

Los autores hallaron que en los pacientes con HTA, la ATV mejoró el perfil lipídico y la vasodilatación dependiente del

endotelio y redujo los niveles de MDA, pero aumentó los niveles de insulina, y disminuyó los de adiponectina y la SI. Por el contrario, la AML redujo notablemente la PA y la vasodilatación dependiente del endotelio, redujo los niveles de insulina y aumentó los de adiponectina y los valores de QUICKI. Ante la presencia de diversos factores etiológicos en la aterosclerosis, la combinación de fármacos con distintos mecanismos de acción aportaría mayores beneficios que la monoterapia en el tratamiento de la enfermedad CV. De hecho, combinaciones de ATV+losartán, ATV+fenofibrato o fenofibrato+candesartán han demostrado efectos favorables sobre la función endotelial, los marcadores de inflamación y la RI en diferentes circunstancias clínicas.

Se observó un descenso significativo de la PA, lo que ya había sido señalado por los autores en otro trabajo, pero ATV+AML produjo descensos más notables. La ATV también disminuyó los niveles de MDA. La AML reduce el daño oxidativo al promover la formación de óxido nítrico mediante el aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa; esto mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en ratas tratadas con angiotensina II; ya se había informado un descenso en los niveles de MDA en pacientes hipertensos con AML, aunque esto no se vio en el presente estudio. La terapia combinada redujo estos niveles más que ATV o AML solas. ATV y ATV+AML disminuyeron los niveles de PCRus significativamente, pero sin diferencias entre sí.

La HTA es un elemento de la RI que se asocia con mayor incidencia de DBT; de hecho, dos tercios de los pacientes hipertensos tienen alteraciones del metabolismo de la glucosa. Esta asociación podría explicarse parcialmente por relaciones recíprocas entre la disfunción endotelial y la RI. La mayoría de los estudios indican que la AML reduce la RI en la HTA; los resultados en contrario pueden deberse a los distintos métodos de determinación de la SI, al tamaño de la muestra o a las características demográficas de la población analizada. La ATV atenúa la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 en los adipocitos, lo que altera la tolerancia a la glucosa, como se vio en este estudio; por el contrario, la AML redujo los niveles de insulina; la terapia combinada mejora la SI sin modificar la insulinemia.

El aumento de los niveles de adiponectina podría mejorar la SI y la función endotelial por diversos mecanismos. A diferencia de los efectos de la terapia combinada sobre la PA, la dilatación mediada por flujo y los niveles de MDA, los de AML sobre las concentraciones de adiponectina, insulina y la SI no se acentuaron con el agregado de ATV, ya que esta disminuye los valores de adiponectina y aumenta los de insulina. Es decir que los beneficios del tratamiento combinado en relación con la RI se deben más a la AML que a la ATV, lo que implica que los efectos metabólicos perjudiciales de las estatinas pueden contrarrestarse con los de la AML. De hecho, los resultados indican que la mejora de la función endotelial no alcanza a explicar la mejora de la SI. Los mecanismos involucrados en la mejora de la RI con ATV+AML incluirían cambios en las lipoproteínas y acciones antioxidantes y antiinflamatorias. La combinación aumentó los niveles de adiponectina a los 2 meses sin cambios en el IMC; esto implica que la adiponectina puede modificarse con independencia de la adiposidad.

Los autores concluyen que ATV+AML mejora la función endotelial y aumenta los niveles de adiponectina y la SI en mayor medida que cada fármaco por separado en pacientes hipertensos.

Los resultados de este trabajo deberían corroborarse en poblaciones más extensas.

#### 4 - La Presión Aórtica Central se Asocia de Manera Independiente con la Función Diastólica

Subherwal S, de las Fuentes L, Davila-Roman V y colaboradores

Duke University, Durham, EE.UU.; Washington University, St. Louis, EE.UU.

[Central Aortic Pressure Is Independently Associated with Diastolic Function]

American Heart Journal 159(6):1081-1088, Jun 2010

*El componente pulsátil de la poscarga, la presión de pulso central, se asocia fuertemente con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y, por ende, con la función diastólica.*

Existen estudios de población que señalan una fuerte asociación entre la presión de pulso periférica y la morbilidad cardiovascular (CV), incluso con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio recurrente y mortalidad CV. Se ha sugerido que la presión aórtica central (PAoC) tendría mayor poder predictivo de riesgo CV que la presión periférica de la arteria braquial, ya que el ventrículo izquierdo (VI) bombea directamente en contra de la poscarga en las arterias centrales.

La PAoC comprende dos elementos principales: uno pulsátil y uno estable no pulsátil. Este último está determinado por presión aórtica media central (PAoMc) y la presión aórtica diastólica central (PAoDc), mientras que el pulsátil, o presión de pulso central (PPc), está determinado por dos sistemas complementarios: el modelo de Windkessel de dos elementos y las propiedades de propagación de la circulación arterial que resultan en la reflexión de la onda. El modelo de dos elementos indica que la PPc estaría determinada por un componente pulsátil (la distensibilidad arterial) y, en parte, por uno no pulsátil (la resistencia periférica total [RPT]).

En modelos con animales se ha demostrado que una poscarga aórtica elevada resulta en una disfunción diastólica ventricular izquierda (DDVI), caracterizada por la alteración de la relajación del VI y el aumento de la presión de fin de diástole del VI. De ser así, la PAoC también podría contribuir a la aparición de la disfunción del VI en los seres humanos. Esto se torna significativo clínicamente frente a la prevalencia elevada de DDVI en pacientes con hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo 2 (DBT2), obesidad y otras enfermedades. Sin embargo, hay pocos estudios acerca de la asociación entre las PAoC y la función diastólica. Los autores de este trabajo intentaron demostrar la hipótesis de que el componente pulsátil de la PAoC (PPc) contribuye de manera significativa a la DDVI.

#### Métodos

Se incluyeron en el análisis 281 pacientes ambulatorios de 21 años de edad o más, que aceptaron participar en un estudio de correlación fenotipo-genotipo de cardiopatía hipertensiva.

A todos se les efectuó una evaluación cardiológica completa luego de 8 horas de ayuno, que incluyó historia clínica y examen físico, determinación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, glucemia e insulinemia en ayunas (en quienes no recibían insulina ni hipoglucemiantes orales), ecocardiografía para evaluar la estructura y función cardíacas y análisis de la PAoC y la forma de la onda de pulso, analizada mediante tonometría radial. Los criterios de exclusión fueron la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica (fracción de eyección del VI  $\leq$  50%), valvulopatía significativa (estenosis o insuficiencia moderada a grave), miocardiopatía hipertrófica y enfermedad coronaria definida por antecedentes, o tratamiento de angina o infarto de miocardio, antecedentes de revascularización coronaria o

angiografía coronaria con estenosis > 50% en una o más de las coronarias principales o alteraciones regionales de la motilidad parietal en la ecocardiografía en reposo; niveles de creatinina plasmática > 1.4 mg/dl; embarazo o lactancia; enfermedades sistémicas importantes (enfermedad inflamatoria intestinal, malignidad y otras), y fibrilación auricular.

La HTA se definió según los criterios del *Joint National Committee VII* (presión arterial  $\geq 140/\geq 90$  mm Hg, uso de antihipertensivos, o ambos) y la DBT2, según los de la *American Diabetes Association* (glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, uso de hipoglucemiantes orales o insulina, o ambos).

En la ecocardiografía se determinaron las dimensiones y volúmenes del VI al final de diástole y de sístole, la fracción de eyección del VI (se consideró una función normal del VI con una fracción de eyección > 50%, sin alteraciones segmentarias de la motilidad), la masa del VI, el volumen sistólico (producto del área del tracto de salida del VI y la integral velocidad-tiempo) y el volumen minuto (producto de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico). Se estimó también la velocidad diastólica temprana por Doppler pulsado a partir del flujo a través del anillo mitral (E) y por Doppler tisular (Em); la primera representó la relajación del VI, y la relación E/Em, las presiones de llenado del VI. A partir de las ondas de la PAoC se estimaron la PPc, la presión aórtica sistólica central (PAoSc), la PAoDc y la PAoMc. También se calculó la presión central aumentada (PCA) que representa el componente de reflexión de la onda de presión central, y la presión de pulso no reflejado (PPNNR), que representa el componente pulsátil del inicio de la onda de presión independiente de la onda reflejada.

Las variables se expresan como medias  $\pm$  desviaciones estándar; las de distribución anormal se transformaron logarítmicamente para su análisis. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 281 personas, de las que el 49% eran hombres; una proporción significativa tenía HTA, DBT2 o ambas; el 72% presentaba un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup>, y todas tenían una función sistólica normal del VI.

Los parámetros de la PAoC (PPc, PAoSc, PAoDc, PAoM) correlacionaron significativamente con las presiones medias de llenado del VI y la relajación del VI. La PPc correlacionó principalmente con el índice E/Em ( $p < 0.001$ ), mientras que la PAoSc lo hizo con la Em ( $p < 0.001$ ). La presión media de llenado del VI (E/Em) mostró correlación positiva con los parámetros de PAoC e inversa con la distensibilidad aórtica. Por el contrario, la relajación del VI (Em) tuvo correlación inversa con los parámetros de PAoC y positiva con la distensibilidad aórtica.

La asociación entre los componentes no pulsátiles de la PAoC (PAoDc y PAoM) y la relajación del VI (Em) fue débil pero estadísticamente significativa; no hubo relaciones significativas entre los componentes pulsátiles (PPc y PAoSc) y la relajación del VI.

De los parámetros de la PAoC, sólo los componentes pulsátiles (PPc y PAoSc) contribuyeron independientemente a las presiones medias de llenado del VI (E/Em) en los análisis multivariados; la PPc mostró una fuerte asociación con E/Em.

Al analizar las asociaciones entre la función diastólica y los distintos componentes que constituyen la PAoC, los componentes pulsátiles del modelo de dos componentes de Windkessel (distensibilidad) y los pulsátiles de la onda de la

presión central (PCA, PPNR) se vincularon independientemente con las presiones de llenado del VI. Sin embargo, el componente no pulsátil de la presión de pulso, la RPT, no lo hizo. La asociación entre los diversos elementos pulsátiles de la poscarga (PPc, distensibilidad, PCA, PPNR) y la presión de llenado del VI siguió siendo estadísticamente significativa, aun al limitar los análisis a los participantes no diabéticos ( $n = 219$ ). Para establecer si el ajuste de la medicación antihipertensiva atenuó la relación entre los índices de la PAoC y la función diastólica del VI, los modelos de regresión lineal se repitieron con la inclusión de los diversos tipos de antihipertensivos, sin que se detectaran modificaciones.

## Discusión

En la población analizada, compuesta por sujetos con función sistólica normal del VI, se comprobó una asociación significativa entre la disfunción diastólica del VI y las PAoC. Las relaciones entre los componentes no pulsátiles de la poscarga (reflejados en la PAoM y la PAoDc) y las medidas de la relajación del VI fueron débiles pero significativas. Las asociaciones entre los componentes pulsátiles de la poscarga (reflejados en la PPc y la PAoSc) con el índice E/Em, marcador de la presión media de llenado del VI, fueron significativas, aunque modestas. De hecho, la PPc demostró ser el mayor contribuyente a la presión de llenado del VI en los análisis multivariados. Este hallazgo implica que se podría mejorar la función diastólica (tanto la relajación como las presiones de llenado del VI) mediante el descenso de la PPc, una hipótesis que requiere de más investigación.

El componente pulsátil de la PAoC, la PPc, está determinado por el modelo de dos elementos de Windkessel y las propiedades de propagación de la circulación arterial que resulta en la reflexión de la onda de pulso. La interacción entre estos dos sistemas complementarios se observa mientras ocurre la contracción ventricular, al generarse una presión de propagación que viaja a través de la aorta y el sistema arterial hasta reflejarse en las arterias de resistencia (arterias musculares pequeñas y arteriolas). La velocidad de la onda está influida en parte por la RPT y por la distensibilidad arterial (los dos componentes del modelo de Windkessel). En los vasos con distensibilidad normal, la onda reflejada se fusiona con la que le sigue durante la diástole. Sin embargo, en vasos con distensibilidad alterada, como en los pacientes añosos, los hipertensos o los diabéticos, la onda reflejada se fusiona antes con la siguiente, en la parte final de la sístole, aumentando así la PPc por un valor equivalente a la PCA. En este estudio, la PPc fue la variable que más contribuyó a la presión media de llenado del VI.

Estos resultados son respaldados por el hecho de que sólo los componentes pulsátiles de la PPc (PCA, PPNR y la distensibilidad arterial) contribuyeron independientemente a la presión de llenado del VI. Como era de esperar, el componente no pulsátil de la PPc (la RPT) no resultó un contribuyente independiente de la presión de llenado del VI. Los hallazgos de este estudio pueden ayudar a una mejor comprensión del mecanismo involucrado en la asociación entre la presión de pulso y el daño de órgano blanco, especialmente la insuficiencia cardíaca diastólica.

Se ha demostrado antes que el aumento de la poscarga y las ondas de presión central reflejadas contribuyen a la hipertrofia del VI, que se asocia con las presiones de llenado del VI. Según este estudio, los componentes pulsátiles de la poscarga contribuyen a las presiones de llenado del VI, independientemente de la masa del VI.

Otros estudios previos ya habían sugerido las asociaciones presentadas, aunque mostraban limitaciones metodológicas respecto de este trabajo.

Como limitaciones de su investigación, los autores reconocen su carácter de observación y transversal, por lo



que no puede confirmarse una relación de causalidad, y el hecho de que no se registraran los eventos clínicos. La función diastólica del VI (la presión de llenado y la relajación) se valoraron sólo con ecocardiografía, aunque es un método que aporta información sólida. Las presiones centrales fueron medidas con métodos no invasivos validados, en lugar de métodos directos. La población comprendió pacientes relativamente sanos con función sistólica normal, por lo que los resultados no son extrapolables a otros grupos. El IMC medio observado ( $29.5 \pm 6.3$  kg/m<sup>2</sup>) sugiere que una gran cantidad de participantes tenían sobrepeso u obesidad; por ende, algunos podrían haber tenido apnea del sueño, lo que se asocia con aumento de la rigidez aórtica y de la disfunción diastólica.

Este estudio demostró que el componente pulsátil de la poscarga (PPC) se asoció fuertemente con las presiones de llenado del VI en los análisis multivariados, lo que explicaría la relación entre dicho componente y la función diastólica. Se necesitan más investigaciones para confirmar la hipótesis de que una reducción en la PPC mejoraría la presión de llenado del VI y, de este modo, la función diastólica, independientemente de la masa del VI.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115846](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115846)

## 5 - El Uso de Aspirina para la Prevención Primaria de los Eventos Cardiovasculares en Pacientes Diabéticos

*Pignone M, Alberts M, Kirkman M y colaboradores*

University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.; Northwestern University, Chicago, EE.UU.; American Diabetes Association, Alexandria, EE.UU.

*[Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People with Diabetes]*

**Journal of the American College of Cardiology**  
55(25):2878-2886, Jun 2010

*Los expertos proponen nuevas recomendaciones con respecto al uso de aspirina en pacientes diabéticos, por medio del análisis combinado de los estudios disponibles.*

Se sabe que los pacientes diabéticos tienen un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de sufrir una enfermedad cardiovascular (ECV). Los mecanismos propuestos para el aumento de la incidencia de ECV son una mayor tendencia a la formación de trombos coronarios, mayor reactividad plaquetaria y alteración de la función endotelial, entre otros. A partir de los 65 años, la primera causa de muerte en los diabéticos es la enfermedad coronaria (EC), 68% y la segunda, el accidente cerebrovascular (ACV), 16%.

Desde hace tiempo, se está investigando la manera de reducir el riesgo de ECV en estos pacientes. La aspirina es uno de los fármacos con probada eficacia para reducir la morbilidad de los pacientes de alto riesgo con antecedentes de infarto de miocardio (IAM) o ACV, es decir, como estrategia de prevención secundaria. Sin embargo, no se ha comprobado su utilidad para la prevención primaria de ECV.

En 2007 se lanzó una nueva normativa que avalaba la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 75 a 162 mg/día, como método de prevención primaria para los diabéticos que tuvieran un alto riesgo cardiovascular. No

obstante, algunos ensayos clínicos posteriores cuestionaron la eficacia de esta recomendación.

El objetivo del presente trabajo es compilar la información sobre el uso de AAS como estrategia de prevención primaria de la ECV en los pacientes diabéticos. Los eventos considerados dentro del concepto ECV son: accidentes isquémicos o coronarios (como IAM y angina inestable), ACV y muerte de causa vascular.

### Datos disponibles

Los autores hallaron 9 estudios que investigaban los efectos de la aspirina. De estos, sólo 3 trataron exclusivamente sobre sujetos diabéticos. Los otros 6 se basaron en la población general y los pacientes diabéticos constituyeron subgrupos de estudio. Ninguno de estos trabajos llegó a resultados concluyentes.

Resumiendo todos los datos, se determinó que la aspirina reduce el riesgo de ECV un 12%. Al utilizar este fármaco para la prevención primaria, se observó que disminuyeron los casos de EC en los hombres, pero no en las mujeres. Por otra parte, se redujo el riesgo de ACV en las mujeres y no en los hombres. Esta diferencia de efectos según el sexo no se manifestó cuando se utilizó la aspirina como método de prevención secundaria. Se buscaron, sin éxito, otras causas que pudieran explicarla. Un patrón aparentemente influyente en la ausencia de efecto fue el tabaquismo de algunos participantes.

Al realizar un nuevo metanálisis de todos los estudios hallados, los autores encontraron una reducción del riesgo de ECV que no llegaba a ser estadísticamente significativa. Por lo tanto, la reducción del riesgo que brinda la administración de aspirina en los diabéticos sería moderada. Los datos que apoyan esta hipótesis son escasos por la escasa cantidad de eventos registrados en los pacientes diabéticos que participaron en los ensayos. Además, como estos participantes constituyeron subgrupos de estudio es más fácil que se hayan producido sesgos en el análisis.

### Posibles efectos adversos de la aspirina

El efecto adverso más grave del AAS es el sangrado. La utilización de bajas dosis de aspirina se asocia con un riesgo absoluto de hemorragia intracraneal (ACV hemorrágico) de 1 de cada 10 000 consumidores. Con respecto a la hemorragia extracraneal (principalmente digestiva), el riesgo es un 54% mayor en los pacientes que reciben aspirina que en quienes no lo hacen.

Se comprobó que el uso de aspirina produce un riesgo de sangrado 55% mayor en los sujetos diabéticos que en los no diabéticos. Cabe destacar que en los ensayos que trataron este tema se excluyeron de la muestra los participantes que tenían antecedentes personales de úlcera péptica, por lo que los resultados no se aplican a dicha población.

Algunos datos sugieren que la combinación de AAS con inhibidores de la bomba de protones (IBP) podría reducir el riesgo de hemorragia digestiva en estos pacientes. Sin embargo, la rentabilidad de esta asociación como estrategia de prevención primaria del sangrado gastrointestinal es aún dudosa.

### Información sobre la dosis de aspirina

Algunos estudios indican que las dosis bajas de AAS (entre 75 y 162 mg/día) tienen la misma eficacia que las dosis altas (desde 500 hasta 1 500 mg/día). Esto se explicaría por su efecto acumulativo sobre la agregabilidad plaquetaria, ya que después de varios días de tratamiento se alcanza el máximo efecto inhibitorio, más allá de la dosis utilizada.

Los pacientes diabéticos parecen tener un mayor índice de resistencia a la aspirina. Sin embargo, la agregación y activación de las plaquetas no depende sólo de las vías inhibidas por este fármaco sino que también participan otros

mecanismos. Por lo tanto, las dosis necesarias no están completamente aclaradas.

### Recomendaciones generales sobre el uso de aspirina en pacientes diabéticos

Hasta el momento se sabe que la aspirina puede reducir el riesgo relativo de eventos cardiovasculares un 10%. Esta reducción depende de los factores predisponentes de cada paciente y se cree que aquellos con mayores riesgos son los que se benefician más con el tratamiento antiagregante. Entre las reacciones adversas inherentes al uso de AAS la más importante es la hemorragia digestiva.

Las recomendaciones de los investigadores se basan en una correcta clasificación del riesgo cardiovascular de cada paciente. Se debe tener en cuenta que la diabetes *per se* no es un factor de riesgo aislado de ECV, a pesar de que algunas normativas previas indicaban lo contrario. Asimismo, hay que recordar que los factores de riesgo del paciente varían a lo largo del tiempo, por eso es necesario evaluarlo y clasificarlo periódicamente, dado que el tratamiento varía de acuerdo con el riesgo que presente en cada etapa.

Los autores de este trabajo recomiendan utilizar bajas dosis de aspirina (75 a 162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en enfermos diabéticos sin antecedentes de ECV pero con aumento del riesgo de padecerla ( $\geq 10\%$  de riesgo a los 10 años), y con bajo riesgo de sangrado gastrointestinal (según antecedentes de sangrados o úlcera péptica y teniendo en cuenta otros medicamentos que el paciente consume habitualmente). En general, se trata de pacientes varones mayores de 50 años y mujeres mayores de 60, diabéticos, que presentan uno o más de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, albuminuria o antecedentes familiares de ECV precoz.

Por otra parte, se desaconseja la administración de AAS para la prevención primaria de ECV en los pacientes de bajo riesgo cardiovascular: varones menores de 50 años o mujeres menores de 60, sin factores de riesgo importantes para sufrir ECV y con un riesgo a los 10 años  $< 5\%$ . Esta recomendación prioriza el riesgo de hemorragia digestiva por sobre el posible beneficio preventivo.

Finalmente, se sugiere contemplar el empleo de bajas dosis de aspirina para la prevención de ECV en pacientes con riesgo moderado (riesgo de ECV a los 10 años entre el 5% y el 10%, pacientes mayores sin factores de riesgo o pacientes menores con uno o más factores de riesgo).

Además de la aspirina, deben indicarse otras estrategias, por ejemplo el abandono del tabaquismo y el control de la tensión arterial, además de otros fármacos, como las estatinas, si son necesarios. Hay que considerar que si el paciente inicia otros métodos para el control de sus factores predisponentes para ECV, en poco tiempo su riesgo global podría ser menor y, en ese caso, se modificaría su necesidad de AAS.

### Próximas investigaciones

Actualmente se están llevando a cabo 2 estudios de gran envergadura sobre la utilización de bajas dosis de aspirina para la prevención de eventos cardiovasculares específicamente en pacientes diabéticos. Si bien la información que brinden estos estudios será de suma importancia, es posible que no lleguen a determinar con exactitud si esta estrategia es útil para todos los diabéticos, especialmente para determinados subgrupos, como los diabéticos tipo 1, las mujeres y los sujetos que reciben estatinas. De todas maneras, como en estos estudios

participan más de 15 000 pacientes, los resultados serán de gran valor.

Otro aspecto interesante para investigar es la reactividad plaquetaria y la respuesta a las terapias antiagregantes. El mayor conocimiento sobre estos temas permitirá establecer con mayor precisión las dosis correctas de aspirina, tanto para los pacientes con diabetes como sin ella.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115857](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115857)

## 6 - Ecocardiografía por Doppler en la Insuficiencia Cardíaca Sistólica Avanzada: Una Alternativa No Invasiva al Catéter de Swan-Ganz

Temporelli L, Scapellato F, Giannuzzi P y colaboradores

Fondazione IRCCS S Maugeri, Italia

[Doppler Echocardiography in Advanced Systolic Heart Failure]

Circulation. Heart failure 3(3):387-394, May 2010

*La ecocardiografía por Doppler es una alternativa no invasiva al cateterismo en la evaluación hemodinámica de los pacientes con insuficiencia sistólica avanzada en condiciones estables.*

La determinación de un tratamiento adecuado y la identificación de posibles candidatos a un trasplante cardíaco requieren de estimaciones hemodinámicas confiables; el método de elección para esto es el uso del catéter de Swan-Ganz, pero se trata de un procedimiento invasivo no exento de riesgos y que no está ampliamente disponible. Si bien la ecocardiografía por Doppler ha demostrado su efectividad para determinaciones hemodinámicas individuales como las presiones de llenado ventricular izquierdo, incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), aun no está validado para una evaluación hemodinámica global, con el conjunto de todas las determinaciones. Para que los esté, se debe comprobar una correspondencia entre ambos métodos, además de constatar su aplicabilidad. Por ello, los autores de este estudio analizaron la confiabilidad de la ecocardiografía por Doppler para determinar el perfil hemodinámico completo de pacientes con IC avanzada y disfunción sistólica ventricular izquierda.

### Métodos

Este estudio prospectivo incluyó pacientes con IC avanzada (clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*), de etiología isquémica o por miocardiopatía dilatada idiopática, y disfunción sistólica ventricular izquierda grave (definida por una fracción de eyección  $\leq 35\%$  por ecocardiografía), con ritmo sinusal, sometidos a cateterismo con Swan-Ganz para determinar su idoneidad para un trasplante cardíaco. De los 47 pacientes evaluados, 4 fueron excluidos por tener prótesis mecánica de válvula mitral ( $n = 1$ ), ritmo electroinducido permanente ( $n = 1$ ) o fibrilación auricular ( $n = 2$ ). Simultáneamente con el cateterismo se efectuó la ecocardiografía por Doppler. Se determinaron los volúmenes ventriculares izquierdos, la fracción de eyección (FE), el gasto cardíaco (GC), la presión pulmonar capilar (PPC), la presión auricular media derecha (PAMD), la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el índice cardíaco.

Los resultados ecocardiográficos y hemodinámicos se expresan en promedios  $\pm$  desviaciones estándar. Se uso el

coeficiente  $r$  de Pearson para comparar las variables hemodinámicas invasivas y no invasivas. Se evaluaron la coincidencia metodológica y la variabilidad interobservador, y se estimó el error porcentual promedio.

### Resultados

Se incluyeron 43 pacientes, de los cuales 39 eran hombres, con una media de edad de  $54 \pm 8$  años. La causa de la IC fue principalmente la enfermedad coronaria (67%). La FE promedio del ventrículo izquierdo fue de  $19 \pm 5\%$ . Se detectó regurgitación mitral moderada a grave en la mayoría de los pacientes (80%; grave en el 35%) y regurgitación tricuspídea moderada a grave en aproximadamente el 50% (grave en el 15%). En todos los pacientes pudo obtenerse la totalidad de las variables hemodinámicas.

Se identificó una fuerte correlación ( $p < 0.0001$ ) en todas las variables obtenidas por el método invasivo y el no invasivo. La diferencia media relativa entre todas las variables estimadas y medidas fue muy baja para toda la población, lo que indica la ausencia de error sistemático.

La variabilidad de las mediciones ecocardiográficas iniciales fueron evaluadas por dos observadores independientes en 30 pacientes consecutivos; la variabilidad interobservador para todas las variables fue escasa (2.4% para el GC, 3% para la PADM, 2.4% para la PPC, 4.1% para la PSAP, 3.6% para la RVP).

Debido a que una RVP elevada fija constituye una contraindicación para el trasplante cardíaco y la PPC elevada de forma irreversible es un predictor de mal pronóstico, a 16 pacientes con una RVP inicial  $> 3$  U Wood y una PPC inicial  $> 20$  mm Hg, se les indicó una infusión de nitroprusiato bajo control continuo por Swan-Ganz y ecocardiografía por Doppler. Luego de ésta, la RVP disminuyó significativamente de  $4.4 \pm 1.6$  mm Hg a  $2.3 \pm 1.1$  mm Hg, y la PPC de  $25 \pm 4$  mm Hg a  $13 \pm 3$  mm Hg. Se observó una correlación en los cambios detectados por ambos métodos luego de los descensos de la RVP y la PPC obtenidos después de la infusión. Los análisis de regresión lineal posteriores confirmaron la fuerte correlación entre las variables determinadas por cateterismo y ecocardiografía (RVP,  $r$  P% 0.96; PPC,  $r$  P% 0.92). La variabilidad interobservador para los valores de PPC, RVP y GC evaluadas inmediatamente después de la infusión de nitroprusiato fue de 3.8%, 4.2% y 4%, respectivamente.

### Discusión

Además de la evaluación clínica completa minuciosa, es indispensable contar con una evaluación hemodinámica completa para el tratamiento de los pacientes con IC, particularmente en etapas avanzadas y que son potenciales candidatos a un trasplante cardíaco. Los autores del estudio aquí presentado demostraron que es posible una evaluación hemodinámica completa mediante ecocardiografía con Doppler en pacientes con disfunción sistólica grave, especialmente en aquellos que se encuentran en condiciones estables a la espera de un trasplante cardíaco, ya que en estos casos la valoración seriada de las variables hemodinámicas centrales, principalmente la RVP, es fundamental. Mediante el uso de un método no invasivo se evitarían los riesgos, los gastos y las molestias relacionadas con el cateterismo.

Si bien diversos estudios han demostrado una significativa correlación entre la determinación de variables individuales con ecocardiografía con Doppler y el uso de catéter de Swan-Ganz en distintos subgrupos de pacientes seleccionados, son pocos los casos en los que se analizó la correlación de ambos métodos para una evaluación hemodinámica completa. En algunos casos se evaluó el uso de otros métodos no invasivos, pero muy elaborados y poco reproducibles en la práctica habitual.

Los autores probaron los métodos no invasivos habituales que pueden realizarse a la cabecera del paciente en la unidad de IC en la que se desempeñan. Algunas de esas técnicas indicadas para estimar variables como la PPC, la PADM y la RVP fueron validadas hace años y actualmente forman parte del informe ecocardiográfico en los pacientes con IC sistólica. Las determinaciones pueden ser obtenidas por cualquier ecografista o médico entrenado, y de hecho se logró completar un perfil hemodinámico completo muy satisfactorio en todos los participantes del estudio, con una variabilidad interobservador en todas las variables fue baja.

Las técnicas usadas para los cálculos del GC, la regurgitación tricuspídea, la PADM y la PSAP están validadas y se utilizan en forma rutinaria en la mayoría de los centros de ecografía.

Anteriormente se hicieron diversos intentos de identificar un método no invasivo adecuado para determinar la PADM, y siempre se consideró que la ecografía sería un instrumento de utilidad en este sentido. Al comienzo se analizaron parámetros morfológicos como los movimientos respiratorios a nivel de la vena cava inferior, sus diámetros respiratorios y el porcentaje de colapso, el diámetro de la vena hepática izquierda y la dimensión de la aurícula derecha, y parámetros funcionales como el flujo hepático izquierdo o tricuspídeo. Sin embargo, algunos sólo aportaban información semicuantitativa y sin valor pronóstico; otros, aunque sensibles y específicos solo eran de utilidad en determinados pacientes por sus limitaciones técnicas. Por otro lado, los estudios anteriores presentaban diversas limitaciones metodológicas (poblaciones heterogéneas, determinaciones por cateterismo y ecocardiografía no simultáneas). Los autores de este trabajo estimaron la PADM a partir de la velocidad de aceleración del llenado rápido del ventrículo derecho determinada por el Doppler pulsado, que resulta sencilla de obtener y es más precisa que la medición de la altura del puso yugular o los movimientos respiratorios de la vana cava. De hecho, la excelente correlación entre la velocidad de aceleración y la determinación invasiva de la PADM permitió un cálculo adecuado de la PSAP ( $r = 0.97$ ). La explicación de esto es que la relación entre la aceleración del llenado temprano y la PADM representa la aceleración de la sangre producida por todos los factores del ventrículo derecho que actúan sobre la válvula tricúspide durante la fase de llenado rápido ventricular.

La estimación de la PPC a partir de presión auricular media se basa en la reconocida correlación negativa entre el tiempo de desaceleración del llenado mitral temprano y la medición invasiva de la PPC. Podría plantearse que el uso de una sola variable no es suficiente para estimar las presiones de llenado diastólico, y de hecho en la actualidad hay métodos más precisos como el Doppler tisular, el modo M color y otras, aunque no todas son válidas en pacientes descompensados con IC avanzada. Sin embargo, en las personas con IC sistólica y disfunción ventricular izquierda grave el tiempo de desaceleración del flujo mitral correlaciona satisfactoriamente con la PPC, en presencia de ritmo sinusal o fibrilación auricular y hasta en casos de regurgitación mitral significativa. El tiempo de desaceleración mitral temprano representa la velocidad con que se igualan las presiones auricular y ventricular izquierdas; a medida que aumentan las presiones de llenado, se produce un rápido incremento de la presión diastólica con una igualación más rápida de las presiones auricular y ventricular izquierdas, lo que resulta en una interrupción precoz del flujo mitral y un tiempo corto de desaceleración del llenado temprano.

El método usado para determinar la RVP fue algo más elaborado, pero refleja un parámetro más complejo, incluso difícil de medir con las técnicas invasivas. Pese a ello lo consideran validado en este estudio debido a la excelente correlación sostenida entre las determinaciones por



cateterismo y ecocardiografía. Los autores destacan que los 5 pacientes descartados para el trasplante cardíaco podrían haber sido identificados sólo con los resultados ecocardiográficos.

Como limitaciones señalan que el GC se determinó por termodilución en lugar de la ecuación de Fick, pero esto es lo que se hace en la práctica; la exclusión de los pacientes con fibrilación auricular (hasta el 25% de los pacientes con IC avanzada), prótesis mecánicas o ritmo electroinducido permanente.

Se podrían haber usado mediciones ecográficas más sofisticadas, pero los elegidos se consideraron adecuados.

Las correlaciones entre los resultados de cateterismo y ecocardiografía fueron mucho más altas de lo esperado, lo que los autores atribuyen a que los cardiólogos que participaron del estudio tienen amplia experiencia en este tipo de metodología, lo que podría no suceder en otros ámbitos. Se requieren más estudios para confirmar estos resultados y validar el papel de los métodos no invasivos en las evaluaciones hemodinámicas.

### Conclusiones

Los autores concluyen que la ecocardiografía por Doppler es un método alternativo al cateterismo para la evaluación hemodinámica de los pacientes con IC sistólica avanzada en condiciones estables a la espera de un trasplante cardíaco.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115877](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115877)

## 7 - Relación entre la Variabilidad en la Presión Arterial Sistólica entre una Consulta y Otra y la Mortalidad por Todas las Causas en la Población General: Hallazgos del NHANES III, 1988 a 1994

Muntner P, Shimbo, Oparil S y colaboradores

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.; Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[The Relationship between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the General Population: Findings from NHANES III, 1988 to 1994]

**Hypertension** 57(2):160-166, Feb 2011

*La mayor variabilidad de la presión arterial sistólica entre un control y otro se asocia con un riesgo más elevado de mortalidad por cualquier causa, después de considerar numerosos factores de confusión. La variabilidad en la presión arterial diastólica, en cambio, no se asocia con el mismo fenómeno.*

En términos diagnósticos, la presión arterial debe ser medida en varias ocasiones, preferentemente en el consultorio del profesional. Aunque a menudo no se le da mayor importancia a las variaciones en la presión arterial (PA) entre una consulta y otra (VCC), los datos más recientes sugieren que la VCC en la PA es un hecho reproducible en cada enfermo, con consecuencias médicas relevantes.

De hecho, el valor pronóstico de la VCC de la PA en términos de eventos cardiovasculares se conoce desde hace tiempo; por ejemplo, en 1993 un grupo de investigadores reveló que la mayor variabilidad de la PA, valorada mediante el registro ambulatorio de 24 horas, se asocia con un riesgo más alto de hipertrofia del ventrículo izquierdo a los 7 años. Por su parte, los análisis secundarios de varios estudios aleatorizados y controlados indicaron una fuerte correlación entre la variabilidad de la PA sistólica a largo plazo y el riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria. En dicho trabajo, la variabilidad de la PA se determinó mediante múltiples registros en el consultorio (VCC) efectuados a lo largo de 12 a 36 meses.

Sin embargo, añaden los expertos, la mayor parte de los datos en este contexto se obtuvieron a partir de poblaciones seleccionadas, incluidas en estudios clínicos; por el contrario, se conocen poco las consecuencias de este fenómeno en la población general. En la presente ocasión, los autores utilizan los datos aportados por el *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III con el objetivo de determinar los factores asociados con la mayor VCC en la PA y de establecer la asociación entre dicho fenómeno y la mortalidad global.


### Pacientes y métodos

El NHANES III abarcó una amplia muestra de personas, representativa de la población de los Estados Unidos; los participantes completaron una entrevista en sus hogares (con determinación de la PA) y otras dos valoraciones y controles médicos en centros ambulatorios móviles. Entre 1988 y 1994, 18 825 individuos de 20 años o más completaron la entrevista y los exámenes médicos. En el presente trabajo se incluyen los 956 participantes que completaron una tercera visita.

Se tuvieron en cuenta los factores demográficos, las variables de salud, la utilización de medicación para la hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]), betabloqueantes (BB), antagonistas de los canales de calcio y diuréticos tiazídicos y la presencia de diabetes. Se calculó el índice de masa corporal y se tomaron muestras de sangre y de orina para los estudios de rutina. También se consideraron los niveles de la proteína C-reactiva (PCR), el índice estimado de filtrado glomerular y la albuminuria.

La PA se valoró en tres oportunidades durante la entrevista domiciliaria y otras tres veces más en cada uno de los dos controles en los centros móviles; la primera de ellas se efectuó en el transcurso del mes que siguió a la entrevista. La mediana de la duración entre las dos valoraciones en los centros móviles fue de 17 días (1 a 48 días); todas las mediciones fueron realizadas por personal especialmente entrenado, con el mismo protocolo y dispositivos. Se calcularon los promedios de la segunda y de la tercera medición de cada una de las valoraciones, para la PA sistólica y diastólica. Luego se calcularon las desviaciones estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) para la PA sistólica y para la PA diastólica. Los participantes del NHANES III, recuerdan los autores, fueron seguidos hasta 2006; la conexión con el *National Death Index* permitió conocer la mortalidad.

Las características basales de los participantes se definieron por terciles de la DE de la PA sistólica; las tendencias en los diferentes terciles se calcularon con la inclusión de la mediana como variable continua en los modelos de regresión logística o lineal. Los parámetros evaluados incluyeron edad, sexo, raza, inactividad física, hábito de fumar, índice de masa corporal, colesterol total, diabetes, índice estimado del filtrado glomerular, albuminuria, aumento del nivel de PCR, antecedente de infarto de miocardio (IAM) o de accidente cerebrovascular

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

(ACV), la media de la PA sistólica y de la presión de pulso y la utilización de fármacos antihipertensivos.

En un paso posterior se calcularon los *hazard ratio* (HR) para la mortalidad global según los terciles de la DE de la PA sistólica; el tercil más bajo fue el de referencia. Se efectuaron análisis de sensibilidad en los pacientes que no recibían medicación antihipertensiva y con las diferencias en la PA media sistólica entre la valoración en el hogar y la primera medición en el centro móvil. La asociación con la mortalidad global se determinó con modelos de Cox. Los mismos análisis se repitieron para los datos de la PA diastólica.

### Resultados

La media de la DE y el CV de la PA sistólica en las diferentes mediciones fueron de 7.7 mm Hg y de 6.1%, respectivamente. Los terciles más altos de la DE de la PA sistólica se asociaron con la edad más avanzada, con niveles más altos del colesterol total y con la media de la PA sistólica y de la presión de pulso. Además, con mayor frecuencia los enfermos en los terciles más altos de las DE de la PA sistólica fueron sedentarios y tuvieron diabetes, un menor índice estimado de filtrado glomerular, albuminuria, aumento de la PCR y antecedente de IAM y de ACV. Asimismo, fue más común que utilizaran IECA, BB, antagonistas de los canales de calcio y diuréticos tiazídicos.

El modelo de variables múltiples reveló que la mayor edad, el sexo femenino, el antecedente de IAM, la utilización de IECA y la media de la PA sistólica y de la presión de pulso se asociaron con DE mayores de la PA sistólica, entre las visitas.

En los 14 años de seguimiento, 240 participantes (25.1%) fallecieron. Los HR ajustados y sin ajuste para la mortalidad por todas las causas aumentaron en los terciles superiores de la DE y del CV de la PA sistólica. Luego de considerarse la edad, el sexo, la raza, los antecedentes vasculares, la media de la PA sistólica y de la presión de pulso y la utilización de fármacos antihipertensivos, el HR para la mortalidad total fue de 1.57 y de 1.50 en los terciles medio y superior de la DE de la PA sistólica y de 1.55 y 1.49, respectivamente, en los terciles intermedio y superior del CV de la PA sistólica. Con el ajuste adicional según los cambios en la PA sistólica entre la visita domiciliar y el primer control en el centro móvil, los HR fueron casi iguales (HR de 1.57 y de 1.55 para los terciles intermedio y superior de la DE de la PA sistólica y HR de 1.55 y 1.54 en igual orden para el CV).

En el análisis de sensibilidad que abarcó a los pacientes sin tratamiento antihipertensivo, los HR para la mortalidad global en los terciles intermedio y superior fueron de 1.77 y de 1.56, respectivamente; los valores correspondientes para el CV fueron de 1.60 y 1.40. En el modelo de variables múltiples, el HR ajustado para la mortalidad global aumentó progresivamente entre la DE de 0 a 10 mm Hg y se mantuvo elevado. El mismo incremento se observó para los CV de la PA sistólica.

La media de la DE y el CV de la PA diastólica fueron de 5.8 mm Hg y de 8.1%, respectivamente. El HR sin ajuste para la mortalidad fue de 0.93 y de 1.09 en los enfermos en los terciles intermedio y superior en comparación con los sujetos en el tercil más bajo de la DE de la PA diastólica. El HR sin ajuste para la mortalidad fue de 1.0 y de 1.10, respectivamente en los terciles más altos del CV. Después de considerar la edad, el sexo, la raza y otros posibles factores de confusión no se comprobaron asociaciones significativas entre la variabilidad de la PA diastólica y la mortalidad.

### Discusión

Este amplio estudio de población efectuado en residentes de los Estados Unidos indica que la edad avanzada, el sexo

femenino, el antecedente de IAM y la utilización de IECA se asocian con una mayor variabilidad de la PA de una consulta a otra. Por su parte, la mayor VCC se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad en el transcurso de los 14 años de seguimiento. El fenómeno no se observó al considerar la VCC en la PA diastólica.

Diversos trabajos han sugerido que la rigidez arterial podría contribuir en la mayor variabilidad de la PA; de hecho, en el presente trabajo, la presión de pulso y la mayor edad (parámetros que se relacionan con la rigidez arterial) se correlacionaron en forma independiente con la mayor VCC en la PA sistólica. Los trabajos en conjunto indican que la menor (y no la mayor) variabilidad en la frecuencia cardíaca confiere un aumento del riesgo de mortalidad, de modo tal que la variabilidad en la frecuencia cardíaca no tendría un papel importante en la relación con la mortalidad que se observó en la presente ocasión. Igualmente, algunos estudios sugirieron que la mayor VCC en la presión arterial podría obedecer a un estado de inflamación subclínica; esta posibilidad no pudo evaluarse con precisión en la investigación actual ya que la PCR no se asoció con la VCC en la PA. Sin embargo, añaden los expertos, este fenómeno merece mayor estudio con determinaciones de la PCR de alta sensibilidad.

La medicación antihipertensiva es un posible determinante de la variabilidad de la PA. Un metanálisis reciente de estudios controlados que comparó diferentes esquemas antihipertensivos sugirió que el tratamiento con antagonistas de los canales del calcio y con diuréticos tiazídicos se asocia con una menor variabilidad de la PA mientras que los IECA y los BB aumentarían dicha variabilidad. En el estudio realizado en esta ocasión, después de considerar el sexo, la edad y la raza, el tratamiento con antihipertensivos de cualquier clase se asoció con una mayor VCC en la PA sistólica. La escasa cantidad de enfermos tratados con cada uno de los diferentes antihipertensivos complica la obtención de resultados definitivos.

La información en conjunto sugiere que la VCC en la PA es un fenómeno reproducible y no aleatorio. De hecho, dos estudios previos confirmaron estos hallazgos. Empero, en ambos casos, los resultados se obtuvieron a partir de mediciones únicas de la PA mientras que las valoraciones múltiples, tal como se efectuó en el presente estudio, representan una indudable ventaja en términos de la reproducibilidad, señalan los autores.

La VCC en la PA sistólica tendría utilidad pronóstica, independientemente de la PA promedio. En el *Honolulu Heart Program*, con 1 433 enfermos, la VCC en la PA sistólica se asoció con la aparición de eventos coronarios, inclusive después de considerar numerosos factores de confusión. En un trabajo reciente, la variabilidad de la PA sistólica se relacionó con el riesgo de ACV en los enfermos con antecedente de ataque isquémico transitorio. Los mismos resultados se observaron en el *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm*. El presente estudio confirma estos hallazgos y brinda información adicional ya que abarcó sujetos de muy diverso origen étnico, tratados con antihipertensivos o sin tratamiento.

En conclusión, la variabilidad de la PA sistólica, especialmente si se la determina a partir de múltiples mediciones, podría ser un marcador pronóstico adicional; los resultados, sin embargo, deberán ser confirmados en estudios futuros que también ayuden a comprender mejor los mecanismos responsables de las asociaciones encontradas, señalan por último los expertos.

## 8 - La Viabilidad Miocárdica y la Supervivencia en la Disfunción Ventricular Izquierda Isquémica

Bonow R, Maurer G, Panza J y colaboradores

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, EE.UU.; Medical University of Vienna, Viena, Austria; Washington Hospital Center, Washington DC, EE.UU.

[Myocardial Viability and Survival in Ischemic Left Ventricular Dysfunction]

New England Journal of Medicine, Abr 2011

*No parece haber una interacción significativa entre la presencia de viabilidad miocárdica y la evolución de los pacientes con disfunción ventricular izquierda de causa isquémica que son sometidos a cirugía de revascularización miocárdica o a tratamiento médico solo.*

Si bien la enfermedad coronaria (EC) contribuye a la morbilidad y mortalidad asociadas con la insuficiencia cardíaca (IC), no está claro que la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) mejore la sintomatología y la supervivencia en estos casos. Los autores del presente artículo llevaron a cabo el estudio multicéntrico *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH), que analizó 2 hipótesis, una de las cuales se refería a la comparación de la eficacia del tratamiento médico solo frente al combinado con CRM en pacientes con EC y disfunción ventricular izquierda (DVI).

La DVI secundaria a un infarto de miocardio no siempre es irreversible, ya que la CRM se ha asociado con una mejoría sustancial de la función ventricular izquierda (FVI). Usualmente se investiga la viabilidad del miocardio mediante tomografía por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) o ecocardiografía con dosis bajas de dobutamina, para determinar la posibilidad de beneficios en la FVI con la CRM, y numerosos estudios asociaron también la identificación de tejido miocárdico viable con una mejora de la supervivencia luego de la CRM. Sin embargo, estos estudios fueron retrospectivos y se desconoce si en ellos la decisión de indicar la CRM derivó de los resultados de las pruebas, si los ajustes por las variables iniciales fueron adecuados y si aquellos que no se sometieron a la CRM recibieron tratamiento médico intensivo contra la IC. En el subestudio aquí presentado los autores informan los resultados del tratamiento médico solo frente al combinado con CRM en pacientes en los que se evaluó la viabilidad miocárdica.

### Métodos

El estudio STICH fue multicéntrico, abierto y aleatorizado y el subestudio aquí presentado se efectuó en 99 centros de 22 países.

Se seleccionaron pacientes con EC corroborada por angiografía, pasibles de CRM, con DVI (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ). Los criterios de exclusión fueron presencia de estenosis  $> 50\%$  del tronco de la coronaria izquierda, *shock* cardiogénico, infarto de miocardio en los 3 meses previos o indicación de reemplazo valvular aórtico.

Los participantes fueron asignados a recibir tratamiento médico solo o con CRM. En cada caso se calculó el índice del riesgo de la aleatorización (RAA), con un poder de predicción a los 5 años del riesgo de muerte sin CRM.

Si bien inicialmente se requirió la realización de SPECT para la aleatorización, esto resultó un impedimento para el reclutamiento, por lo que se decidió que las pruebas de viabilidad fueran opcionales y se aceptaron tanto las de SPECT como las ecografías con dobutamina.

Laboratorios independientes, que desconocían el tratamiento de cada paciente y sus características

individuales, coordinaron la recolección y el análisis de las SPECT y las ecografías. La viabilidad miocárdica significativa se clasificó como presente o ausente. Con la SPECT, la viabilidad se definió a partir de  $\geq 11$  segmentos viables de acuerdo con la actividad relativa del trazador, y con la ecocardiografía, a partir de  $\geq 5$  segmentos con función sistólica alterada en reposo, pero con reserva contráctil durante la administración de dobutamina. Los resultados de estos datos se analizaron estadísticamente en el *Duke Clinical Research Institute*.

Se controló a los pacientes cada 4 meses durante el primer año y después cada 6 meses. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa. Los secundarios incluyeron mortalidad de causa cardiovascular (CV) y un criterio combinado de mortalidad por cualquier causa e internaciones por razones CV. Los resultados se compararon mediante análisis en la población con intención de tratar (IT).

Se analizaron las diferencias basales de diversas variables clínicas entre los participantes que fueron sometidos a pruebas de viabilidad miocárdica y los que no, y aquellos con presencia o ausencia de ésta. También se comparó la fuerza de la relación entre la viabilidad y la mortalidad por cualquier causa, con otras variables pronósticas conocidas, como fracción de eyección, volúmenes ventriculares, puntaje de RAA, edad, sexo, raza, clase funcional, antecedentes coronarios, cerebrovasculares o fibrilación auricular, cantidad de vasos afectados, insuficiencia renal crónica y regurgitación mitral.

### Resultados

De los 1 212 pacientes seleccionados, 601 fueron sometidos a pruebas de viabilidad miocárdica, que se incluyeron en el análisis. De estos 601 participantes, 487 tenían tejido miocárdico viable y 114, no. De los primeros, 244 fueron asignados a tratamiento médico y CRM y 243, a tratamiento médico solo. En los 114 sin tejido viable, las cifras fueron 54 y 60, respectivamente.

El seguimiento duró en promedio 5.1 años; se registraron 236 muertes (39%), 58 entre los 114 sin viabilidad miocárdica (51%) y 178 entre los 487 con viabilidad miocárdica (37%). Los pacientes con viabilidad miocárdica presentaron tasas globales de mortalidad más bajas que aquellos sin viabilidad (*hazard ratio* [HR] en los primeros 0.64; intervalo de confianza [IC] 95%, 0.48-0.86;  $p = 0.003$ ). Sin embargo, una vez hechos los ajustes por otras variables iniciales significativas en los análisis multivariados, la asociación entre viabilidad y mortalidad perdió significación estadística ( $p = 0.21$ ).

Los pacientes con viabilidad miocárdica también alcanzaron con menos frecuencia los criterios de valoración secundarios de mortalidad de causa CV (HR 0.61; IC 95% 0.44-0.84;  $p = 0.003$ ) y combinado de mortalidad o internaciones por razones CV (HR 0.59; IC 95% 0.47-0.74;  $p < 0.001$ ). La relación entre la viabilidad miocárdica y la mortalidad por causas CV no resultó significativa en los análisis multivariados ( $p = 0.34$ ), pero la relación con el criterio combinado de mortalidad o internaciones por razones CV mantuvo la significación estadística ( $p = 0.003$ ).

No se detectó una interacción significativa entre la viabilidad miocárdica y el tratamiento asignado en relación con la muerte ( $p = 0.53$ ), con la muerte por causas CV ( $p = 0.7$ ), o con el criterio combinado de muerte o internaciones por razones CV ( $p = 0.39$ ). Los análisis adicionales predeterminados basados en la mediana de los puntajes de viabilidad o en un modelo continuo de viabilidad y el riesgo tampoco identificaron interacciones significativas. Estos resultados se mantuvieron al limitar los análisis a todos los pacientes sometidos a pruebas de viabilidad, a los sometidos sólo a SPECT o a los sometidos sólo a ecocardiografía con dobutamina.

El análisis de los resultados a partir del tratamiento recibido tampoco mostró interacciones entre la viabilidad detectada y el tratamiento en relación con la mortalidad por cualquier causa ( $p = 0.96$ ), la mortalidad por causas CV ( $p = 0.26$ ) o la mortalidad o internaciones por razones CV ( $p = 0.98$ ).

### Discusión

En el subestudio presentado del STICH, los autores analizaron los pacientes pasibles de CRM, como también de tratamiento médico y que tenían hechas pruebas de viabilidad miocárdica, para evaluar si la presencia de tejido miocárdico viable modificaba los resultados del tratamiento. Los análisis univariados indicaron una asociación significativa entre la viabilidad y los resultados; sin embargo, en los multivariados, que incluyeron otras variables pronósticas, dicha asociación perdió significación estadística. Estos resultados no necesariamente indican que la viabilidad miocárdica no tenga importancia fisiopatológica en los pacientes con EC y DVI, sino que es probable que alguna de las otras variables consideradas (volúmenes ventriculares y fracción de eyección) dependa de la extensión del miocardio viable.

Por otro lado, el segundo objetivo del estudio, y el más importante, fue determinar si la presencia de una viabilidad miocárdica sustancial influye en el posible beneficio derivado del tratamiento médico más CRM respecto del tratamiento médico solo. No se detectaron interacciones significativas entre la viabilidad miocárdica y el tratamiento médico o la CRM en cuanto a la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa CV o las internaciones por razones CV. Esto se confirmó tanto en función del tratamiento aleatorizado (población por IT) como del efectivamente recibido.

Como limitaciones del análisis se señala que la viabilidad miocárdica se determinó sólo en el 50% de los pacientes seleccionados, según la disponibilidad de las pruebas y el criterio de los investigadores de cada centro; las diferencias iniciales entre quienes fueron sometidos a estas pruebas y quienes no sugieren que, al menos en algunos casos, estas se indicaron en función de ciertos factores clínicos.

En segundo lugar, de los 601 pacientes sometidos a pruebas de viabilidad miocárdica, sólo en 114 (19%) se determinó su ausencia de acuerdo con criterios predeterminados. La escasa cantidad limita el poder del análisis para detectar un efecto diferencial de la CRM en comparación con el tratamiento médico solo en los pacientes con viabilidad miocárdica respecto de quienes no la tienen, aunque en los análisis adicionales basados en los puntajes de viabilidad o que usaron un modelo continuo de viabilidad no se identificó una influencia de esta.

En tercer lugar, no puede excluirse la posibilidad de que las pruebas de viabilidad hubiesen influido en la decisión clínica ulterior. Se observó una tendencia no significativa a mayores tasas de CRM en quienes se sometieron a pruebas de viabilidad el día de la aleatorización respecto de los que las hicieron en los días siguientes. Sin embargo, el momento de la prueba de viabilidad no parece haber influido en la tasa de cruzamiento de pacientes.

Por último, la viabilidad se basó en las pruebas de SPECT y ecocardiografía con dobutamina, que difieren en la información aportada; la SPECT informa sobre la integridad de las membranas y la ecografía, sobre la reserva contráctil. Sin embargo, al analizar los datos de ambos métodos por separado los resultados fueron similares. No se utilizaron otros, como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) o la resonancia magnética (RM); otros metanálisis y revisiones indicaron que los métodos elegidos demostraron un valor pronóstico similar al de la PET, aunque hay pocos datos en relación con la RM.

La falta de diferencia en los beneficios en cuanto a la supervivencia entre ambos tratamientos analizados difiere de

lo señalado en otros metanálisis y trabajos retrospectivos. Esto podría reflejar la baja mortalidad en los pacientes con miocardio viable asignados al tratamiento médico (alrededor de 7% anual) de este estudio contra la de los otros (> 15% anual en varios). En este estudio la adhesión a las normativas de tratamiento fue elevada. Tanto el tratamiento médico como la CRM pueden mejorar la FVI en los pacientes con DVI con viabilidad miocárdica. Este hallazgo destaca la importancia pronóstica de indicar tratamientos basados en la evidencia a pacientes con DVI de alto riesgo, así como CRM en aquellos pasibles de él. La falta de interacción entre la viabilidad miocárdica y el beneficio derivado de la CRM indica que esa variable sola no debería ser el factor decisivo para seleccionar el tratamiento más adecuado. Los resultados también señalan la necesidad de nuevos estudios prospectivos diseñados para evaluar el papel de los métodos de diagnóstico por imágenes en las decisiones terapéuticas.

Los autores concluyen que este subestudio del STICH no mostró interacciones significativas entre la viabilidad miocárdica y el tratamiento médico solo o combinado con CRM en términos de mortalidad por cualquier causa o de mortalidad o internaciones por razones CV.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122765](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122765)



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

## Novedades seleccionadas

### 9 - Demuestran la Utilidad de los Stents Liberadores de Drogas en las Estenosis del Tronco de la Coronaria Izquierda

Park S, Kim Y, Seung K y colaboradores

**New England Journal of Medicine**, Abr 2011

Si bien los resultados no pueden considerarse definitivos como consecuencia de motivos metodológicos, la utilización de prótesis endovasculares (*stents*) liberadoras de sirolimus se asocia con resultados no inferiores a los de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en sujetos con estenosis no protegidas del tronco de la coronaria izquierda (ENP-TCI).

Las angioplastias percutáneas se aplican como recurso terapéutico en forma creciente para la resolución de las ENP-TCI. Sin embargo, en la actualidad la CRM se considera aún como el tratamiento de elección. En este contexto, se presentan los resultados del estudio PRECOMBAT (*Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease*). En este ensayo multicéntrico, prospectivo y abierto participaron 600 individuos con ENP-TCI, que fueron divididos de modo aleatorio para recibir un tratamiento mediante CRM o bien con un *stent* liberador de sirolimus. Se eligió un amplio intervalo de no inferioridad para llevar a cabo una comparación entre ambas cohortes en términos de un criterio principal combinado de valoración (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular [ACV], revascularización del vaso responsable como consecuencia de isquemia) durante 1 año. Asimismo, se registraron estos eventos en un seguimiento efectuado durante un período de 2 años.

Las características clínicas y demográficas de ambas cohortes eran similares, con una media de edad de 62 años y un predominio de pacientes de sexo masculino (76.5%). Del mismo modo, la proporción de enfermos de alto riesgo quirúrgico, definidos por los criterios del *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroScore), era semejante en los 2 grupos. De acuerdo con los autores, la tasa acumulada de los eventos incluidos en el criterio principal de valoración fue del 8.7% (n = 26) entre los individuos tratados con angioplastia y del 6.7% (n = 20) entre los pacientes en los que se realizó una CRM. De este modo, la diferencia en el riesgo absoluto fue de 2 puntos porcentuales (p = 0.01 para la no inferioridad del procedimiento bajo un intervalo de confianza del 95% comprendido entre -1.6 y 5.6 puntos). Por otra parte, en el seguimiento extendido durante 2 años, el índice acumulado de estos eventos alcanzó el 12.2% para la terapia con angioplastia (n = 36) y el 8.1% para la realización de CRM (n = 24), con un *hazard ratio* (HR) estimado en 1.50 (p = 0.12). Cuando se consideró a la combinación de mortalidad por todas las causas, accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio, las respectivas tasas acumuladas se calcularon en 4.4% y 4.7% (HR = 0.92; p = 0.83), mientras que al analizar en forma exclusiva a la necesidad de revascularización del vaso responsable de aparición de isquemia, los índices se estimaron en 9.0% y 4.2%, en el mismo orden (HR = 2.18; p = 0.02).

De esta manera, los expertos señalan que la resolución de las ENP-TCI no fue inferior mediante la realización de una angioplastia con un *stent* liberador de sirolimus en comparación con la cirugía en términos de eventos cardíacos o cerebrovasculares durante el primer año de seguimiento, con índices similares de mortalidad y de incidencia de infarto de miocardio y ACV. Estos resultados se asemejan a los informados en un subanálisis del estudio SYNTAX, si bien en ese modelo la proporción de eventos durante el primer año de seguimiento

fue superior para ambos tratamientos. La menor cantidad de estos eventos en el presente análisis podría atribuirse a la menor complejidad morfológica de las lesiones coronarias de los participantes, así como a un menor promedio de los valores de EuroScore en comparación con los descritos en el estudio SYNTAX.

Si bien los investigadores reconocen que el intervalo elegido para definir la no inferioridad fue amplio, concluyen señalando que la incidencia de eventos graves cardíacos y cerebrovasculares fue similar para ambos grupos dentro del primer año de seguimiento. De todos modos, advierten que estos resultados no pueden considerarse como definitivos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122778](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122778)

### 10 - Estudian Parámetros Ecocardiográficos que Predicen la Intolerancia al Ejercicio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Bajraktari G, Elezi S, Shin E y colaboradores

**International Journal of Cardiology** 146(3):385-389, Feb 2011

Según los expertos, mediante un ecocardiograma en reposo se puede predecir la capacidad de realizar ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Esta enfermedad representa un grave problema de salud pública, ya que a pesar de los avances en cuanto al diagnóstico y el tratamiento conlleva una alta carga de morbimortalidad. La principal causa de IC es la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y se asocia con un mal pronóstico.

Recientemente se observó que la asincronía segmentaria del miocardio es uno de los factores subyacentes a la intolerancia al ejercicio que padecen estos enfermos. Para evaluar dicha intolerancia se utiliza la prueba de la caminata de 6 minutos (PC6M), la cual es un factor predictivo independiente a largo plazo que puede utilizarse para el seguimiento de los pacientes internados con IC aguda.

Los autores de este trabajo se propusieron identificar los parámetros de la función cardíaca en reposo, en especial los relacionados con la asincronía global del VI, que se asocian con la intolerancia al ejercicio, y también identificar posibles marcadores que ayuden a mejorar el tratamiento de estos pacientes.

Para ello, seleccionaron 77 pacientes con IC estable (clase funcional I a III de la NYHA [*New York Heart Association*]) secundaria a enfermedad isquémica o miocardiopatía dilatada idiopática. Todos los participantes se encontraban con ritmo sinusal, con una fracción de eyección (FE) < 45%, y en tratamiento médico estable con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digoxina y diuréticos.

Se excluyeron los enfermos con descompensación clínica, limitación de la actividad física por factores no cardíacos, regurgitación mitral grave, insuficiencia renal moderada o grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, accidente cerebrovascular o síndrome coronario agudo reciente.

Cada sujeto se sometió a un examen clínico, un ecocardiograma de base y un análisis de rutina. Se calculó el índice de masa corporal (IMC); además se registró el perímetro de cintura y cadera y se calculó su cociente.

Los ecocardiogramas fueron realizados por un solo operador, con los pacientes en decúbito lateral izquierdo. Para evaluar los

flujos sanguíneos se utilizó el complemento Doppler. La asincronía del VI se determinó en forma indirecta. Dentro de las 24 h siguientes a la realización del ecocardiograma, se realizó la PC6M. Para ello, se les pidió a los participantes que caminaran la mayor distancia que pudieran a lo largo de un pasillo llano de 180 m durante 6 minutos, girando 180° al llegar a cada extremo. Al finalizar el tiempo, una enfermera medía la distancia caminada.

La edad promedio de los pacientes fue de 60 años. Un 33.3% eran mujeres. La etiología de la IC fue miocardiopatía isquémica en 50 de ellos, mientras que en los 27 restantes fue miocardiopatía dilatada idiopática.

Los parámetros más relacionados con la PC6M fueron la onda E', el cociente E/E' y el índice Tei ( $p < 0.001$  para todos ellos). El cociente E/E' da cuenta del aumento de la presión de la aurícula izquierda. En el análisis multivariado, un cociente E/E' de 12.8 tuvo una sensibilidad del 82% y una especificidad del 60.5% para la predicción de limitación a la caminata. La determinación indirecta de la asincronía del VI mediante el tiempo isovolumétrico total (t-IVT) demostró que un valor de 14.5 s/min tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 76%.

Los pacientes con IC suelen tener intolerancia al ejercicio. Si bien la FE es el parámetro usado con mayor frecuencia para controlar la función del VI, no es útil para diferenciar a los enfermos de acuerdo con su capacidad para realizar actividad física. Con estos datos, los autores afirman que deberían incluirse marcadores del aumento de la presión auricular izquierda y de la asincronía del VI en los protocolos de seguimiento de estos pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121322](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121322)

## 11 - Proponen un Proceso Mecánico para la Patogénesis de la Insuficiencia Mitral Asociada con el Infarto Anteroapical

Yosefi C, Beeri R, Levine R y colaboradores

**Circulation** 123(14):1529-1536, Abr 2011

Los tratamientos de reposicionamiento podrían representar una alternativa en aquellos sujetos con infarto de miocardio (IAM) con compromiso inferoapical en los cuales se asocia insuficiencia mitral (IM) provocada por el desplazamiento de los músculos papilares.

Los IAM que involucran la cara inferobasal del miocardio se vinculan con la aparición de IM, como consecuencia del desplazamiento del músculo papilar y afectación de las valvas que conforman la válvula mitral. Esta complicación se asocia con un peor pronóstico y con escasas alternativas de tratamiento exitoso. No obstante, la IM se describe también en los pacientes con IAM anteroapical, aun en ausencia de dilatación global o de alteraciones de la motilidad parietal en la cara inferior. Sobre la base de estos datos, se especula que, en presencia de IAM anteroapical con compromiso isquémico de la porción inferior del ápex, podría producirse desplazamiento del músculo papilar con afectación de las valvas y aparición de IM.

Con el objetivo de demostrar esta presunta asociación, se presentan los resultados de 3 estudios relacionados. En una primera comparación retrospectiva, se analizaron 234 enfermos con IAM anteroapical (afectación de 2 segmentos de la cara apical) y otros 242 participantes en los cuales se comprobó extensión de la isquemia a nivel inferoapical (compromiso de los

4 segmentos de la cara apical). En estas cohortes, la incidencia de IM moderada a grave se estimó en 9% y 17%, en el mismo orden ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, la fracción de eyección sólo fue levemente diferente entre los 2 grupos, aunque esta diferencia alcanzó niveles de significación estadística (41.4% y 46.5%, en orden respectivo).

Los autores agregan que se llevó a cabo un subanálisis en el cual se incluyeron los datos de 60 pacientes con IAM anteroapical. Esta cohorte de participantes se dividió en 3 subgrupos, conformada ya sea por individuos con compromiso exclusivo de 2 segmentos apicales o de los 4 segmentos de la cara apical, con IM o sin ella ( $n = 20$  para cada subgrupo). Al comparar los datos reunidos mediante ecocardiografía con la información de 20 sujetos de control, se observó que la presencia de IM moderada se asoció con una mayor longitud de anclaje del músculo papilar en relación con el anillo valvular durante la sístole. Se agrega que la magnitud de la IM se correlacionaba tanto con la longitud de anclaje como con la reducción del acortamiento sistólico.

Con el fin de complementar los resultados obtenidos, se efectuó un estudio paralelo en el cual se indujo la ligadura de la arteria descendente anterior en un modelo con animales ( $n = 9$ ). En los cuatro ejemplares en los cuales se confirmó la presencia de IM se corroboró la extensión inferoapical del IAM, con una longitud de anclaje que se incrementó de modo significativo durante el período de seguimiento. Como contrapartida, en los animales en los cuales no se describió IM, este aumento de la longitud no alcanzó niveles de significación estadística.

En general, se ha postulado que, en ausencia de disfunción y dilatación global del ventrículo izquierdo, la IM en pacientes con IAM parece el resultado de anomalías en la contractilidad de la cara inferoposterior. Sin embargo, en función de los hallazgos verificados, la posición del músculo papilar en relación con el anillo valvular parece un mecanismo involucrado en la patogénesis de la IM en estos pacientes. Se verifica que el IAM anterior con discinesia inferoapical asociada podría desplazar al músculo papilar como una expresión de remodelado localizado del ventrículo izquierdo, con la aparición de IM de causa isquémica en ausencia de disfunción o dilatación miocárdicas. En estos casos, los tratamientos de reposicionamiento podrían constituir una posible alternativa terapéutica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122782](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122782)

## 12 - Discuten el Papel del Trasplante Cardíaco como Terapia de la Insuficiencia Cardíaca Terminal

Kittleson M, Kobashigawa J

**Circulation** 123(14):1569-1574, Abr 2011

A pesar de los avances científicos, la insuficiencia cardíaca (IC) en etapa terminal se asocia con elevados índices de morbimortalidad. En este contexto, la misión del especialista en IC consiste en la adecuada selección de aquellos individuos que podrían beneficiarse con un trasplante cardíaco.

Los objetivos de la evaluación de un enfermo para recibir un eventual trasplante cardíaco incluyen determinar el estado de su funcionalidad cardíaca, descartar la presencia de comorbilidades que pudieran contraindicar el procedimiento y demostrar que el paciente se caracteriza por adhesión al tratamiento y por un entorno social apropiado.

En este contexto, resulta relevante definir si un sujeto con IC terminal es realmente refractario al tratamiento farmacológico óptimo. En el paciente ambulatorio, se considera la realización de pruebas de esfuerzo con medición del consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ), el cual es proporcional al gasto cardíaco. Un  $VO_{2\text{máx}} < 12 \text{ ml/kg/min}$  se correlaciona con peores tasas de supervivencia y se propone como indicación para la evaluación previa al trasplante.

Por otra parte, estos enfermos pueden requerir el uso de dispositivos de asistencia circulatoria, ya sea como terapia puente hasta la recuperación o el trasplante, o bien como alternativa definitiva ante la presencia de contraindicaciones, como la edad avanzada. La elección entre un dispositivo de asistencia ventricular izquierda o un equipo bicameral varía en función de parámetros institucionales y relacionados con el paciente. En cambio, la utilización del cateterismo de la arteria pulmonar como herramienta para orientar el tratamiento es motivo de debate, por lo cual se propone reservar este recurso para el estudio de los casos de sobrecarga de volumen vinculados con disfunción renal progresiva o hipotensión arterial. Además de la vigilancia del ritmo diurético, los autores destacan la importancia de identificar el factor desencadenante de la descompensación (isquemia, arritmias, valvulopatías, infección, falta de adhesión a la dieta o a la terapia farmacológica). El cumplimiento terapéutico inapropiado puede generar repercusiones para definir si un enfermo es un candidato adecuado al trasplante cardíaco.

Se señala que, después de lograr la compensación del paciente, se requiere la optimización del esquema de tratamiento farmacológico. La espirolactona mejora los síntomas y la supervivencia de los sujetos con IC en clase funcional III o IV cuando se incorpora a la terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un betabloqueante. La digoxina ofrece ventajas en ciertos grupos seleccionados de individuos. Por otra parte, la terapia de resincronización cardíaca podría considerarse en sujetos con una duración del complejo QRS  $> 120 \text{ ms}$ .

De todos modos, los investigadores recuerdan que la mortalidad estimada a 5 años de los pacientes con IC sintomática es del 50% y alcanza el 80% en el primer año en los enfermos con formas terminales de la enfermedad. El trasplante cardíaco en estos sujetos se asocia con una mediana de supervivencia de 10 años. Las principales indicaciones de este procedimiento incluyen la IC, el angor y las arritmias ventriculares que no responden al máximo tratamiento médico estipulado. En pacientes eurolémicos que reciben terapia optimizada, se requieren parámetros objetivos para estratificar la gravedad de la enfermedad, como la medición de presiones del circuito derecho y las pruebas de esfuerzo.

Se destacan entre las contraindicaciones una serie de factores que no se definen como absolutos, sino que deben contemplarse en el contexto de la gravedad del paciente y de las comorbilidades asociadas. Se citan entre estos parámetros la edad mayor de 70 años, la obesidad, la presencia de neoplasias malignas en actividad, la hipertensión pulmonar refractaria al tratamiento, la diabetes no controlada con lesión de órganos blanco, la nefropatía diabética, la arteriopatía periférica que no puede resolverse con revascularización, las infecciones activas, el abuso activo de sustancias y ciertas variables psicosociales (demencia, falta de adhesión al tratamiento, ausencia de familiares o cuidadores).

De este modo, el cardiólogo especialista en IC es el encargado de identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con el trasplante cardíaco ante el fracaso del tratamiento médico óptimo.

### 13 - Destacan la Seguridad de la Valvuloplastia Mitral Percutánea

Feldman T, Foster E, Mauri L y colaboradores

**New England Journal of Medicine** 364(15):1395-1406, Abr 2011

La insuficiencia mitral (IM) está asociada con las alteraciones funcionales ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca congestiva. El índice de mortalidad de los sujetos sintomáticos no intervenidos es del 5% y, si bien el tratamiento médico mejora la sintomatología, no modifica la progresión de la enfermedad. La IM de grados 3 o 4 y la disfunción del ventrículo izquierdo son las indicaciones para la cirugía reparadora.

La válvula mitral puede repararse en forma exitosa mediante la aproximación de las valvas que la componen para crear un orificio doble, lo que suele realizarse mediante un anillo de anuloplastia. También existe un procedimiento percutáneo que consiste en la colocación de un dispositivo mecánico (*MitraClip*, Abbott Vascular) por vía transeptal que aproxima las valvas. Los autores presentan los resultados del ensayo *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study* (EVEREST II) en el que evalúan la eficacia y la seguridad de la valvuloplastia mitral percutánea (VMP) frente a la reparación quirúrgica o al reemplazo.

Los autores realizaron un trabajo aleatorizado y multicéntrico en 37 centros de Estados Unidos y Canadá entre setiembre de 2005 y noviembre de 2008. Los criterios de inclusión fueron: IM de grados 3 y 4, sujetos sintomáticos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 25\%$  y un diámetro de fin de sístole  $\leq 55 \text{ mm}$ , e individuos asintomáticos que tuvieran alguna de las siguientes condiciones: FEVI entre 25% y 60%, diámetro de fin de sístole entre 40 y 55 mm o fibrilación auricular o hipertensión pulmonar. La IM fue clasificada de acuerdo con los criterios de cuantitativos y cualitativos de la *American Society of Echocardiography*. El *MitraClip* es un dispositivo de cobalto y cromo, de 4 mm de diámetro, con dos brazos que se movilizan con su sistema de colocación. La intervención se realiza bajo anestesia general con control fluoroscópico y ecográfico transesofágico. Luego de atravesar el tabique interauricular, se progresa el dispositivo hasta alinearlos sobre el origen del reflujo y luego hacia el ventrículo. Se cierre sobre las valvas y se considera una reducción adecuada si persisten un reflujo valorado por ecocardiografía de grado  $\leq 2$ . En caso de no resolverlo en forma adecuada, se puede agregar un dispositivo o retirarlo y colocar uno nuevo. Los pacientes con IM de grados 3 y 4 fueron sometidos a una valvuloplastia quirúrgica programada. Todos ellos fueron sometidos a antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel.

El criterio primario de valoración de eficacia fue evitar la mortalidad al cabo de un año, mientras que el criterio de seguridad fue el índice de complicaciones durante el primer mes, lo que incluía muerte, infarto de miocardio, fibrilación auricular aguda, cirugía cardiovascular de urgencia, infecciones, morbilidad cerebrovascular, respiratoria y renal y la necesidad de transfundir  $\geq 2$  unidades de sangre. Los criterios secundarios fueron las modificaciones de los volúmenes y las dimensiones ventriculares, la calidad de vida evaluada mediante las encuestas *Medical Outcomes Study* y *36 Item-Short-Form Health Survey* (SF-36). Se realizaron 5 años de seguimiento clínico y ecocardiográfico. El análisis estadístico se efectuó sobre los casos por intención de tratar, por lo que se excluyeron 21 individuos. Se emplearon las pruebas Z, de Farrington-Manning, de Fischer y de Student.

Se reclutaron 279 pacientes que fueron separados en forma aleatoria en relación 2 a 1 con el grupo de tratamiento percutáneo (184 casos) o quirúrgico (95). De ellos, 258

continuaron en el estudio con una tasa de seguimiento del 94% al cabo de un año. Finalmente, 178 casos fueron tratados mediante VMP, de los cuales el 23% fueron luego derivados a cirugía debido a la persistencia de un alto grado de reflujo; sin embargo, sólo fueron intervenidos 28 individuos. Todos los pacientes operados tenían un reflujo de grado 2 al momento del alta.

Al 14% se les realizó un reemplazo valvular y al resto, cirugía reparadora (55% resección de una valva y anuloplastia, 23% anuloplastia, 20% reparación de la valva o los tensores y anuloplastia y no se especificó en el 1% de las oportunidades).

Al cabo de 1 año de seguimiento, la tasa del criterio primario de valoración fue del 55% para el grupo sometido a una VMP y del 73% en el grupo quirúrgico. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.007$ ) en el análisis por intención de tratar y en el de casos tratados ( $p = 0.02$ ). El 20% de los casos del primer grupo requirieron cirugía, mientras que esto ocurrió en el 2% de los operados en forma inicial. No hubo diferencias en la mortalidad (6%) ni en el grado de reflujo de ambos grupos; no obstante, ambos tratamientos mejoraron en forma significativa la IM. La cirugía permitió una reducción más importante del reflujo que la VMP ( $p < 0.001$ ). Las complicaciones graves se presentaron en el 15% de los pacientes sometidos a VMP y en el 48% de los operados ( $p < 0.001$ ). En este mismo período, ambos grupos mejoraron las dimensiones ventriculares ( $p = 0.004$ ); sin embargo, fueron más importantes en el grupo quirúrgico la clase funcional y la calidad de vida en comparación con su situación previa a los procedimientos. En el análisis de subgrupos observaron que la edad y la etiología de la IM pueden modificar la eficacia de los procedimientos.

Los autores afirman que si bien la VMP permitió la resolución de la IM, observaron una mayor eficacia con el tratamiento quirúrgico. No obstante, la VMP se asoció con una disminución de las complicaciones graves durante el primer mes y un beneficio clínico perdurable al cabo de 1 a 2 años, evaluado mediante la calidad de vida del paciente y las dimensiones del ventrículo izquierdo. Durante este período, el 78% de los casos que fueron sometidos a VMP no fueron operados. En los pacientes operados verificaron una disminución de las escalas vinculadas con lo físico, lo que fue atribuido al carácter invasivo de la cirugía. La VMP se asoció con la necesidad de realizar otros procedimientos terapéuticos y con una mayor seguridad dada por una menor tasa de complicaciones.

Los autores señalan que si bien el diseño multicéntrico es una de las ventajas de este ensayo, también presenta limitaciones. En primer lugar, que se trata de un trabajo abierto en el que declinaron su participación más pacientes del grupo quirúrgico. En segundo lugar, se emplearon diferentes técnicas de valvuloplastia quirúrgica y, dado que no realizaron una anuloplastia percutánea, consideran que es probable que este hecho haya influido en la mayor eficacia de la cirugía.

Crean que, si bien la VMP fue menos eficaz que la cirugía, podría ser aceptada debido a su mayor seguridad, lo cual no podría decidirse sólo con métodos estadísticos. En el análisis preliminar de los subgrupos comprobaron que en los pacientes  $\geq 70$  años y con un cierto grado funcional de IM la cirugía no resultó más eficaz que la VMP. Esta tendencia también se observó en los participantes con una disminución de la función del ventrículo izquierdo.

Concluyen que si bien la valvuloplastia percutánea fue menos eficaz para disminuir la IM al momento del alta, al cabo de 1 año o 2, las tasas fueron similares en ambos grupos. No obstante, se asocia con una mayor seguridad, una mejoría clínica y de la calidad de vida y de las dimensiones del ventrículo izquierdo.

## 14 - Estudian los Casos de Muerte Súbita Cardíaca entre Pacientes Jóvenes

Winkel B, Holst A, Tfelt-Hansen J y colaboradores

European Heart Journal 32(8):983-990, Abr 2011

Los expertos afirman que la muerte súbita en personas jóvenes corresponde al 7% de todas las muertes entre sujetos de 1 a 35 años.

La muerte súbita cardíaca (MSC) en las personas jóvenes es un hecho trágico y poco frecuente que se produce en sujetos aparentemente sanos. Si bien en las últimas décadas se realizaron numerosos estudios para estimar la incidencia de este evento y sus causas subyacentes, existen discrepancias en cuanto a los resultados. Los autores de este trabajo recolectaron datos sobre todos los casos de MSC ocurridos en personas jóvenes de Dinamarca durante un período de 7 años para evaluar el índice de autopsias de los casos de muerte súbita inexplicable, los resultados de todas las autopsias realizadas y las diferencias entre los casos sometidos a autopsias y los que no fueron estudiados *post mortem*.

Se diseñó un ensayo retrospectivo. Los datos fueron extraídos de los certificados de defunción, del registro de internaciones y externaciones de todos los hospitales y salas de emergencias de Dinamarca y todos los informes médicos y de autopsias. Se seleccionaron todas las muertes de personas de entre 1 y 35 años ocurridas entre los años 2000 y 2006.

Los autores definieron MSC por autopsia como el fallecimiento repentino, natural e inexplicable de causa cardíaca o desconocida. En los casos sin testigos se consideraron los sujetos que fueron vistos con vida y en buen estado de salud por última vez dentro de las 24 horas de su deceso, mientras que en los casos con testigos se tomaron los casos constatados de alteración cardiovascular aguda dentro de la última hora de vida.

A partir de allí, se clasificaron los episodios de MSC con autopsia en: MSC explicada, en los cuales se halló una causa cardíaca en la autopsia, y muerte súbita inexplicable (MSI) en aquellos casos en los que no se pudo determinar la causa de muerte por medio de la autopsia.

Para los casos en los que no se realizó autopsia se utilizaron los mismos criterios previamente citados. Los antecedentes personales de enfermedades (enfermedad cardíaca conocida, discapacidad mental o física grave o entidades crónicas con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular) no se consideraron criterios de exclusión, sino que se tuvieron en cuenta de acuerdo con cada caso particular.

Los investigadores incluyeron 6 332 muertes que se produjeron en sujetos que se encontraban en el rango de 1 a 35 años durante el período de estudio, de los cuales 625 correspondieron a MSI. De estos, 469 cuerpos fueron sometidos a autopsias. En el 33% se comprobó una muerte de causa no cardíaca. La proporción de pacientes que murieron durante el sueño fue mayor entre los episodios de MSI que entre los de MSC.

Los casos de MSC correspondieron al 7.3% de todas las muertes ocurridas en ese período; de ellas, 314 pasaron por una autopsia y 156 no lo hicieron. El 67% fueron varones y el 33% fueron mujeres. A mayor edad, mayor riesgo de sufrir MSC. El 68% de los pacientes fallecieron en sus casas. La causa de muerte más frecuente fue la enfermedad cardíaca estructural (11%), lo cual coincide con datos provenientes de estudios anteriores. Por otra parte, hubo 136 casos (29%) en los que no se pudo comprobar la causa de muerte.

La mayor incidencia anual de MSC calculada en este estudio fue de 2.8 por cada 100 000 años/persona. Si se excluyen los casos sin autopsia, la incidencia desciende a 1.9 por cada 100 000 años/persona, de los cuales 1.1 por cada



100 000 años/persona pudieron ser explicados por medio de la autopsia.

En el 37% de los casos de MSI, los análisis toxicológicos arrojaron resultados positivos. Sin embargo, en su mayoría correspondieron a fármacos prescritos en dosis terapéuticas correctas o drogas de abuso en dosis ínfimas.

La mayor limitación de este ensayo es su diseño retrospectivo, que dificultó la evaluación precisa de algunos de los datos utilizados.

Por lo expuesto, los autores afirman que la incidencia de MSC entre los jóvenes de Dinamarca asciende a 2.8 por cada 100 000 años/persona, lo cual corresponde al 7% de todas las defunciones entre sujetos de 1 a 35 años. La principal causa de MSC fue la isquemia cardíaca. Por otro lado, en el 29% de estos casos no se logró hallar la causa de muerte luego de la autopsia, por lo que los expertos sugieren que podría ser una enfermedad arritmógena primaria.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122781](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122781)

## 15 - Relación entre los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II y el Riesgo de Cáncer

Connolly S, Yusuf S, Teo K, Weber M y colaboradores

*Journal of Hypertension* 29(4):623-635, Abr 2011

Si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son eficaces para reducir la presión arterial y los eventos cardiovasculares (CV) en pacientes de alto riesgo con insuficiencia cardíaca (IC) o sin ella, no está clara su asociación con el riesgo de cáncer. Se propone que, dado que la angiotensina estimula la neovascularización, actuaría como un factor de crecimiento en los tumores, por lo que los fármacos mencionados deberían reducir el riesgo. Sin embargo, han aparecido trabajos que sugieren que lo podrían aumentar.

Los autores analizaron los resultados de 3 estudios sobre telmisartán que incluyeron métodos específicos de detección de cáncer: *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET); *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEi Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND); y *Prevention Regime for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS). También evaluaron los relacionados con otros ARA II, como irbesartán (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Event* [ACTIVE I]); *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study* [I-PRESERVE]; *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* [IDNT]; valsartán (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research Study* [NAVIGATOR]; *Valsartan Heart Failure Trial* [ValHeFT]; *Valsartan in Acute Myocardial Infarction* [VALIANT]; *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial* [VALUE]); candesartán (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity program* [CHARM]; *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* [DIRECT]; *Study on Cognition and*

*Prognosis in the Elderly* [SCOPE]; *Trial for Preventing Hypertension Study* [TROPHY]); y losartán (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study* [LIFE]). Valoraron el riesgo de cáncer en cada estudio, con cada agente en particular y en forma global.

Cada uno de los estudios aleatorizados y controlados analizados incluyó al menos 500 pacientes, que para ser incluidos debían tener  $\geq 12$  meses de seguimiento. En todos los estudios los participantes fueron aleatorizados a un ARA II o a placebo o control activo, salvo ONTARGET, CHARM y VALIANT, que incluyeron 3 ramas de tratamiento activo, una de las cuales incluía un ARA II y un IECA. En otros 8 estudios (TRANSCEND, CHARM-Alternative, IDNT, DIRECT, TROPHY, SCOPE, VALUE y LIFE) no se usaron IECA y compararon un ARA II con placebo o atenolol. En otros se permitió el uso de IECA, ya fuera por diseño (comparador activo) o como medicación concomitante, lo que permitió comparar el doble bloqueo de ARA II más IECA con el bloque solo con IECA.

Entre los estudios con telmisartán ( $n = 51\ 878$ ), se destacan los siguientes: ONTARGET: incluyó 25 620 pacientes  $\geq 55$  años con enfermedad vascular o diabetes (DBT) con daño de órgano blanco, asignados a recibir telmisartán, ramipril, o ambos. TRANSCEND: incluyó 5 926 pacientes con intolerancia a IECA, algunos con cáncer si su supervivencia estimada excedía la duración programada del estudio. PROFESS: incluyó 20 332 pacientes  $\geq 50$  años con 2 factores de riesgo CV, luego de haber tenido un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en los 90 a 120 días previos; 36.5% recibían IECA.

Entre los estudios con irbesartán ( $n = 14\ 859$ ) se destacan los siguientes: ACTIVE-I: incluyó 9 016 pacientes con fibrilación permanente o intermitente y otro factor de riesgo para ACV; recibieron ARA II o placebo; 60.4% ya recibían IECA. I-PRESERVE: incluyó 4 128 pacientes con IC y función sistólica ventricular izquierda normal; recibieron ARA II o placebo; 25% ya recibían IECA. IDNT: incluyó 1 715 pacientes con hipertensión arterial (HTA), DBT y nefropatía; no se permitió el uso de IECA y recibieron ARA II o placebo.

Los principales estudios con valsartán ( $n = 44\ 264$ ) son: ValHeFT: incluyó 5 010 pacientes con IC sintomática; 93% ya recibían IECA. VALIANT: incluyó 14 703 pacientes con infarto de miocardio dentro de los 10 días previos; recibieron valsartán, captopril o ambos. VALUE: incluyó 15 245 pacientes con HTA de alto riesgo; no se permitió el uso de IECA; recibieron valsartán o amlodipina. NAVIGATOR: incluyó 9 306 pacientes con enfermedad CV o tolerancia alterada a la glucosa; 7.3% ya recibían IECA; comparó valsartán con placebo.

Entre los estudios con candesartán ( $n = 18\ 566$ ) se destacan: CHARM: incluyó 7 599 pacientes con IC. Consistió en 3 estudios; en uno (CHARM-Added), los pacientes ya tratados con IECA (el cual se mantuvo) fueron asignados a recibir candesartán o placebo; en otro (CHARM-Alternative), pacientes con intolerancia a IECA recibieron candesartán o placebo, y en el tercero (CHARM-Preserved), en el que 19.1% ya tomaban IECA, recibieron candesartán o placebo. En total, 6.8% tenían cáncer. DIRECT: consistió en 2 estudios; incluyó 5 231 pacientes con DBT tipo 1 o DBT tipo 2, con retinopatía o sin ella, que fueron asignados a ARA II o placebo. SCOPE: incluyó 4 964 pacientes añosos con HTA leve a moderada, que no recibían IECA. TROPHY: incluyó 772 pacientes con preHTA que no recibían IECA.

El principal estudio con losartán ( $n = 9\ 193$ ) fue el LIFE: incluyó 9 193 pacientes con HTA ( $> 160/120/95$ - $115$  mm Hg) y diagnóstico electrocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda, que no tomaban IECA. Fueron asignados a recibir losartán o atenolol, con hidroclorotiazida en caso de necesidad.



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

Se identificaron todos los casos de cáncer en los 15 estudios, informados como eventos adversos serios.

Las características de los pacientes se presentaron como promedios (desviaciones estándar) para las variables continuas, y como frecuencias y porcentajes para las categóricas. Se compararon los casos de cáncer mediante un metanálisis tradicional, por cada ARA II, y también por el uso de ARA II e IECA frente a IECA solo, ARA II e IECA frente a ARA II solo, ARA II frente a IECA, y ARA II frente a placebo sin IECA. Por otro lado, se analizaron las incidencias de cáncer de pulmón, próstata y mama, y la mortalidad por cáncer.

Los 15 estudios incluyeron personas de alto riesgo CV, con poblaciones de 781 a 25 620 participantes; los períodos de seguimiento oscilaron entre 23 y 60 meses. Salvo en el DIRECT, que comprendió a pacientes diabéticos más jóvenes y en el TRPOPHY, que incluyó a pacientes añosos, los participantes eran de mediana edad. Se conocía la preexistencia de cáncer en el 6.3% de los pacientes del ONTARGET, en el 4.9% de los del TRANSCEND, en el 6.3% de los del CHARM, y en el 2.1% de los del VALIANT. Se obtuvieron los datos sobre cáncer en el 98.2% de los participantes de los 3 estudios sobre telmisartán, en el 96.1% de aquellos sobre irbesartán, en el 98.8% de los referidos a valsartán, en el 97.1% de los referidos a candesartán y en el 100% de los pacientes del estudio con losartán.

La incidencia de cáncer en los 15 estudios analizados fue de 6.16% (4 549 casos de 73 808) en los tratados con ARA II y de 6.31% (3 856 casos de 61 106) de los no tratados con ARA II (*odds ratio* [OR] 1, intervalo de confianza [IC] 95% 0.95-1.04;  $p = 0.886$ ).

En los tratados con telmisartán la incidencia de cáncer fue de 6.33% contra 5.32% en los controles (OR 1.07; IC 95% 0.99-1.15). En los tratados con irbesartán fue de 6.86% contra 7.52% en los controles (OR 0.91; IC 95% 0.80-1.03). En los tratados con valsartán fue de 5.99% contra 7.26%, con una diferencia significativa (OR 0.92; IC 95% 0.85-0.99). En los tratados con candesartán, fue de 5% y de 4.53% en los controles (OR 1.11; IC 95% 0.97-1.28). En los tratados con losartán la incidencia fue de 7.45% y de 6.89% en los controles (OR 1.09; IC 95% 0.93-1.27).

No hubo diferencias significativas entre los tratamientos analizados y los controles en ningún estudio individual, salvo en los del DIRECT, en el que la incidencia de cáncer fue de 1.8% con candesartán y de 1.07% en los controles (OR 1.69; IC 95% 1.06-2.71). Por el contrario, la incidencia de cáncer en el VALUE fue de 8.78% en los tratados con valsartán, significativamente menor del 10.32% de los controles (OR 0.84; IC 95% 0.75-0.93).

Al comparar el tratamiento con ARA II más IECA contra IECA solo, se identificó una incidencia de cáncer de 5.33% para la combinación y de 5.26% para el IECA (datos de ONTARGET, PROfESS, ACTIVE-I, I-PRESERVE, ValHeFT, VALIANT y CHARM-Added [ $n = 47\ 020$ ]), sin diferencias significativas. Se señaló un exceso nominal de riesgo en el ONTARGET (OR 1.12; IC 95% 1-1.26) y un riesgo significativamente menor en el VALIANT (OR 0.69; IC 95% 0.49-0.96).

Al comparar la combinación de ARA II e IECA con ARA II solo, no se hallaron diferencias (datos del ONTARGET y del VALIANT); la incidencia fue de 5.64% con la terapia combinada y de 5.56% con ARA II solo (OR 1.02; IC 95% 0.91-1.13).

Lo mismo sucedió al comparar ARA II e IECA (datos del ONTARGET, PROfESS, ACTIVE-I, I-PRESERVE y VALIANT), con incidencias de 5.23% y 5.26% respectivamente (OR 1.06; IC 95% 0.97-1.16).

La comparación entre ARA II y placebo o control activo sin IECA (datos del TRANSCEND, PROfESS, ACTIVE-I, I-PRESERVE, IDNT, VALUE, CHARM-Alternative, SCOPE, DIRECT, TROPHY y

LIFE) indicó una incidencia de cáncer de 6.34% para los ARA II y de 6.49% para los controles, sin diferencias significativas (OR 0.97; IC 95% 0.91-1.04).

No hubo diferencias en las incidencias del cáncer de pulmón, próstata o mama entre los tratados con ARA II o no (0.85% y 0.82%, respectivamente, para el de pulmón; 1% y 0.97% para el de próstata; y 0.45% y 0.46% para el de mama).

La mortalidad por cáncer fue de 1.85% en los pacientes con ARA II y de 1.77% en los controles.

Los autores destacan que los resultados de sus análisis indican que los ARA II telmisartán, irbesartán, valsartán, candesartán y losartán no se asocian globalmente con un aumento en el riesgo de cáncer. Tampoco identificaron un exceso de casos de cáncer de pulmón, próstata o mama, o de muertes por cáncer. En otro metanálisis se había señalado un posible incremento en la incidencia de los cánceres mencionados, aunque se describieron diferencias metodológicas. Tampoco hallaron diferencias en la incidencia relacionadas con la combinación de ARA II y IECA, con ARA II solos o IECA solos. Los OR de los estudios fluctuaron alrededor de 1 y con IC 95% que indicaban la falta de diferencias significativas entre los tratamientos analizados. Las excepciones fueron el DIRECT, que mostró un exceso en los casos de cáncer con candesartán y el VALUE, que mostró una reducción con valsartán; el conjunto de los datos referidos a valsartán sugieren un menor riesgo de cáncer. Según los autores estas diferencias deberían considerarse azarosas.

Si bien otro metanálisis sugirió un incremento en el riesgo de cáncer con los tratamientos combinados basado solo en IECA o basado solo en ARA II, eso no se constató aquí.

La frecuencia de muertes por cáncer no difirió entre los tratados con ARA II y los controles, salvo en el CHARM, que identificó más pacientes entre los que recibieron el ARA II; sin embargo, este último hallazgo pareciera ser azaroso.

Los resultados de los autores coinciden con otro metanálisis extenso acerca de fármacos usados para tratar la HTA o IC ( $n = 127\ 137$  pacientes).

Se desconoce el posible mecanismo por el cual el bloqueo del sistema renina-angiotensina aumentaría el riesgo de cáncer; de hecho, resultados de experimentos en animales sugieren un efecto protector de ese bloqueo, ya que la angiotensina II favorece la neovascularización requerida para el crecimiento tumoral. Quizás otros mecanismos podrían explicar que los resultados informados sean, en general, poco concluyentes; el telmisartán y el irbesartán demostraron tener una actividad moduladora parcial sobre los receptores gamma activados por el proliferador de peroxisomas, lo que es beneficioso en la resistencia a la insulina, pero no se sabe qué efecto podría tener sobre el cáncer.

Los resultados de los recientes metanálisis que sugieren un mayor riesgo de cáncer deben interpretarse con cuidado, ya que podrían contener diversos sesgos. El análisis de los resultados de los criterios de valoración secundario, terciario y derivados debe ser riguroso y estandarizado, lo que, según los autores, sólo puede lograrse con el método empleado por ellos de un enfoque sistemático y abarcativo.

Como limitaciones señalan que es poco probable que una exposición de pocos años determine la aparición de una neoplasia, incluso con carcinógenos potentes, por lo que aún se necesitan estudios más adecuados para evaluar este resultado.

Los autores concluyen que no hay un aumento en el riesgo de cáncer asociado con el uso de los ARA II telmisartán, irbesartán, valsartán, candesartán y losartán, en pacientes con enfermedad CV, IC, HTA o DBT, y que sus beneficios, en cambio, están claramente demostrados.

## 16 - Estudian la Incidencia de Infección de los Marcapasos Permanentes

Johansen J, Jorgensen O, Nielsen J y colaboradores

European Heart Journal 32(8):991-998, Abr 2011

Se afirma que los factores menos asociados con las infecciones de marcapasos (MP) son el sexo femenino, la mayor edad y la profilaxis antibiótica previa a la cirugía.

El tratamiento de las bradiarritmias suele ser el implante de un MP permanente. Estos dispositivos pueden infectarse, lo cual constituye una complicación grave. Dado que el implante de MP es un procedimiento cada vez más común, la infección de estos dispositivos es cada vez más frecuente. Los autores decidieron realizar este estudio para evaluar si la tasa de infección de los MP permanentes ha ido en aumento durante los últimos 25 años.

Para ello, recolectaron retrospectivamente datos de 46 299 pacientes daneses a quienes se les implantaron MP permanentes entre 1982 y 2007. Se excluyeron los sujetos con desfibriladores cardioversores implantables. El seguimiento de los pacientes se hizo desde la colocación del primer MP hasta su fallecimiento, la pérdida del seguimiento, la interrupción del tratamiento o el fin del período de estudio.

La clasificación de las infecciones fue de acuerdo con el momento de aparición: las infecciones que ocurrieron durante el primer año luego del implante se consideraron como infecciones del sitio quirúrgico (ISQ), y las que ocurrieron después del año se consideraron infecciones tardías.

En el análisis estadístico se calculó la incidencia de infección de los MP según la tasa de infección de los MP por cada 1 000 MP-días.

En total hubo 44 630 pacientes que recibieron su primer implante dentro del período de estudio, y 1 669 enfermos que lo recibieron antes del inicio del ensayo, que fueron incluidos en la cohorte en el momento de su primer reemplazo de MP. El seguimiento total fue de 236 888 días/MP.

Se produjeron 26 552 fallecimientos, 170 pacientes se perdieron en el seguimiento y se removieron los MP definitivamente en 342 personas. Los restantes 19 235 participantes se encontraban vivos con un MP implantado al momento de la finalización de la investigación. En total se implantaron 56 657 MP permanentes a lo largo del período de estudio.

Se extrajeron 596 MP a causa de infecciones, 345 luego del primer implante (incidencia de 1.82/1 000 MP-años) y 251 luego de un reemplazo (5.32/1 000 MP-años). La mayor parte de estos pacientes tuvieron una sola remoción del MP debida a infecciones, y sólo 27 de ellos fueron sometidos a dos extracciones.

Hubo 192 casos de ISQ luego del primer implante y 133 luego de un reemplazo de MP (con incidencias de 4.82/1 000 MP-años y 12.12/1 000 MP-años, respectivamente). Por otra parte, se produjeron 153 infecciones posteriores al año del implante luego de la primera colocación, y 118 luego de un reemplazo (1.02/1 000 MP-años y 3.26/1 000 MP-años, respectivamente).

El riesgo de ISQ fue significativamente mayor que el riesgo de infección, tardía tanto para los primeros implantes como para los reemplazos. No se hallaron diferencias importantes en la relación entre ISQ e infección tardía.

Los factores que se asociaron de forma independiente con el riesgo de infección fueron sexo masculino, menor edad, falta de profilaxis antibiótica (durante el primer implante) y mayor número de cirugías asociadas con el MP.

Los autores apuntan que éste es el mayor trabajo dedicado a estudiar las infecciones de los MP y sus factores asociados. Afirman que la incidencia de ISQ es de 4.82/1 000 MP-años

luego del primer implante, y de 12.12/1 000 MP-años luego de un reemplazo del MP. Aunque se sugiere que la incidencia de estas infecciones está en aumento, en este ensayo se observó una frecuencia relativamente constante a lo largo de los últimos 20 años de investigación.

Al ser éste un trabajo retrospectivo, se encuentra limitado por las características de los estudios de este tipo. Sin embargo, los expertos desestiman la posibilidad de que existan sesgos sistemáticos debido al largo período de estudio. Por otra parte, como las complicaciones se contabilizaron sobre la base de los registros, puede haberse tomado un número menor del que en realidad existió, pero esto se contrarresta con la gran cantidad de pacientes incluidos.

Por lo expuesto, los investigadores señalan que, a largo plazo, la incidencia de infecciones de MP luego del primer implante es de 1.82/1 000 MP-años, y es significativamente mayor luego de un reemplazo del equipo (5.32/1 000 MP-años). Las reoperaciones luego del primer implante también se asocian con un mayor riesgo de infección.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122774](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122774)



# 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 ha sido la tendencia en el tiempo en relación con la dosis de carga del clopidogrel en los enfermos con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST?	A) La dosis de carga tendió a reducirse. B) La dosis de carga tendió a aumentar. C) La dosis de carga se ha mantenido constante a lo largo del tiempo. D) Depende de la edad de los enfermos.
2	¿Cuál de estos factores de riesgo vascular parece relacionarse con un mayor riesgo de disección de las arterias cervicales en pacientes jóvenes?	A) La diabetes. B) La obesidad. C) La hipertensión. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál es el efecto metabólico de las estatinas que sería desfavorable en el contexto de la prevención de la enfermedad cardiovascular?	A) Exacerba la resistencia a la insulina. B) Deteriora la función renal. C) Aumenta la presión arterial. D) Todas las opciones son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes componentes de la presión aórtica central es el que más se asocia con las presiones de llenado ventricular?	A) La presión aórtica sistólica central. B) La presión de pulso central. C) La frecuencia cardíaca. D) Todas son correctas.
5	¿Cuál es la primera causa de muerte en los pacientes diabéticos mayores de 65 años?	A) Accidente cerebrovascular. B) Complicaciones del pie diabético y la gangrena. C) Enfermedad coronaria. D) Insuficiencia renal crónica.
6	¿Cuál de los siguientes parámetros es el más importante en la evaluación para trasplante de un paciente con insuficiencia cardíaca sistólica?	A) La resistencia vascular pulmonar. B) La fracción de eyección. C) La anatomía coronaria. D) Todas son correctas.
7	¿Qué efecto confiere la mayor variabilidad de la presión arterial en los adultos?	A) La mayor variabilidad de la presión arterial sistólica incrementa el riesgo de mortalidad. B) La mayor variabilidad de la presión arterial diastólica incrementa el riesgo de mortalidad. C) La menor variabilidad de la presión arterial sistólica incrementa el riesgo de mortalidad. D) La menor variabilidad de la presión arterial diastólica incrementa el riesgo de mortalidad.
8	¿Cuál de las siguientes pruebas es adecuada para determinar la viabilidad miocárdica?	A) La ecocardiografía con dosis bajas de dobutamina. B) La tomografía por emisión de fotón único. C) La tomografía por emisión de positrones. D) Todas las opciones son correctas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	La dosis de carga tendió a aumentar.	Entre 2007 y 2008 se registró un aumento en el uso del clopidogrel en dosis de carga de 600 mg en los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.	B
2	La hipertensión.	Mientras que la hipertensión arterial se asocia con un mayor riesgo de disección de las arterias cervicales, se describe una relación inversa entre esta enfermedad vascular y la hipercolesterolemia, el sobrepeso y la obesidad.	C
3	Exacerba la resistencia a la insulina.	Las estatinas lipofílicas pueden alterar la secreción de insulina y aumentar la resistencia a ella. Por el contrario, la amilodipina ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, por lo que la combinación de ambas resulta una estrategia terapéutica atractiva.	A
4	La presión de pulso central.	La presión de pulso central fue el parámetro que más correlacionó con las presiones de llenado ventricular. La presión aórtica diastólica central y la presión aórtica media también tuvieron correlaciones significativas, pero de mucha menor magnitud.	B
5	Enfermedad coronaria.	A partir de los 65 años, la primera causa de muerte en los diabéticos es la enfermedad coronaria (68%) y la segunda, el accidente cerebrovascular (16%).	C
6	La resistencia vascular pulmonar.	El parámetro principal, junto con la presión capilar pulmonar, para determinar la posibilidad de un trasplante es la resistencia vascular pulmonar, ya que su aumento irreversible constituye una contraindicación para dicho procedimiento.	A
7	La mayor variabilidad de la presión arterial sistólica incrementa el riesgo de mortalidad.	La mayor variabilidad de la presión arterial sistólica entre un control y otro se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa.	A
8	Todas las opciones son correctas.	Todas las opciones mencionadas son correctas si bien la información aportada por cada una puede diferir. La usada más habitualmente es la tomografía por emisión de fotón único.	D