

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Cardiología

Vol. 18, Nº 3, septiembre 2011

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

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

## Artículos distinguidos

- A - Estenosis Aórtica. Generalidades y Actualización sobre Nuevas Recomendaciones**  
*Jorge G. Allin, SIIC* ..... 2

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - Resultados de la Colocación de Stent y de la Endarterectomía Carotídea en los Pacientes de Medicare**  
*Wang F, Esterbrooks D, Uretsky B y col.*  
*Stroke* 42(7):2019-2025, Jul 2011 ..... 10
- 2 - Mirar Televisión y Riesgo de Diabetes Tipo 2, de Enfermedad Cardiovascular y de Mortalidad por Cualquier Causa. Metanálisis**  
*Grøntved A, Hu F*  
*JAMA* 305(23):2448-2455, Jun 2011 ..... 11
- 3 - Reducción de Eventos Cardiovasculares en Sujetos que Alcanzaron un Nivel de Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad Menor de 50 mg/dl con el Tratamiento con Rosuvastatina. Estudio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention:an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)**  
*Hsia J, Macfadyen J, Monyak J, Ridker P*  
*Journal of the American College of Cardiology*  
 57(16):1666-1675, Abr 2011 ..... 13
- 4 - Fondaparinux para el Tratamiento de la Trombosis Venosa Superficial de Miembros Inferiores**  
*Decousus H, Prandoni P, Leizorovicz A y col.*  
*New England Journal of Medicine*  
 363(13):1222-1232, Sep 2010 ..... 15
- 5 - Repercusión de la Duración del Complejo QRS sobre la Reducción de Eventos Clínicos con la Terapia de Resincronización Cardíaca: Metanálisis de Estudios Controlados Aleatorizados**  
*Sipahi I, Carrigan T, Fang J y col.*  
*Archives of Internal Medicine*  
 171(16):1454-1462, Sep 2011 ..... 16
- 6 - Objetivos de Presión Arterial en Pacientes con Diabetes Tipo 2 o Tolerancia Alterada a la Glucosa: Observaciones de Efectos Aleatorios Tradicionales y Bayesianos a partir de Metanálisis de Estudios Aleatorizados**  
*Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli F*  
*Circulation*, May 2011 ..... 18

## Novedades seleccionadas

- 7 - Importancia de la Evaluación Precompetitiva en las Prácticas Deportivas**  
*Corrado D, Schimied C, Thiene G y col.*  
*European Heart Journal*  
 32(8):934-944, Abr 2011 ..... 20
- 8 - Estudian la Supervivencia de Pacientes Sometidos a Cirugía Bariátrica**  
*Maciejewski M, Livingston E, Arterburn D y col.*  
*JAMA* 305(23):2419-2426, Jun 2011 ..... 21
- 9 - Analizan los Resultados del Tratamiento del Infarto de Miocardio en Personas Jóvenes**  
*McManus D, Piacentine S, Goldberg R y col.*  
*American Journal of Cardiology*, May 2011 ..... 22
- 10 - Elección entre Intervención Coronaria Percutánea Primaria o Temprana Posterior a la Trombólisis de un Infarto Agudo de Miocardio**  
*D'Souza S, Mamas M, Fraser D, Fath-Ordoubadi F*  
*European Heart Journal*  
 32(8):972-982, Abr 2011 ..... 23
- 11 - Los Beneficios de la Eplerenona en el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Sistólica Levemente Sintomática**  
*Zannad F, McMurray J, Pitt B*  
*New England Journal of Medicine*  
 364(1):11-21, Nov 2010 ..... 24

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

## Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 2, 3, 7
Cirugía	A, 1, 8, 9, 12
Cuidados Intensivos	A, 10, 12
Diabetología	2, 6, 8
Diagnóstico por Imágenes	A, 12
Diagnóstico por Laboratorio	3
Educación Médica	7
Emergentología	A
Endocrinología y Metabolismo	2, 3, 6
Epidemiología	2, 6-9, 11
Farmacología	3, 4, 11
Geriatría	A, 1, 3, 5
Medicina Deportiva	7
Medicina Familiar	A, 2-4, 6-8, 11
Medicina Interna	A, 1-8, 11, 12
Neurología	1
Nutrición	2, 6, 8
Salud Pública	2, 4, 8, 9





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 Apteclar, 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 Lecannelier, 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  
Endocrinología 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- Estenosis Aórtica. Generalidades y Actualización sobre Nuevas Recomendaciones

Jorge G. Allin

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Médico Cardiólogo, Servicio de Cardiología y Hemodinamia, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/11628000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/11628000a.htm)

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Abstract

*Aortic stenosis is the most frequent valve disease in the adult population. The prevalence has shown a significant growth in the last decades mainly due to an increase in life expectancy. This presents a constant challenge for its clinical and surgical handling, not only because of the higher risks implied by advanced age but also with respect to the occurrence of comorbid conditions. The aim of this paper is in the first place to review the basic physiopathology, clinical manifestations and predictors of evolution, secondly to update diagnostic methods used to detect and monitor these patients, and finally to analyze new therapeutic interventions applied to a comprehensive handling of aortic stenosis.*

El estudio de las enfermedades valvulares implica un importante desafío para el cardiólogo clínico, ya que debe disponer de bases fisiopatológicas sólidas para lograr un adecuado enfoque diagnóstico y terapéutico del paciente.

La estenosis aórtica (EA) es la valvulopatía más frecuente y estudiada de la cardiología actual, y es en la que más se ha avanzado sobre el conocimiento de su abordaje clínico y terapéutico. El objetivo de esta revisión es analizar los últimos trabajos publicados en la literatura internacional sobre los fundamentos fisiopatológicos, evolutivos y diagnósticos de la EA; además de realizar algunas consideraciones pronósticas y terapéuticas sobre aquellas poblaciones especiales portadoras de esta enfermedad.

### Epidemiología y etiología

La EA es la valvulopatía más frecuente en la población adulta europea, ya que representa el tercio de todas las enfermedades valvulares moderadas a graves de la región; en el 54% de los casos se la encuentra en una población mayor de 70 años de edad.<sup>1</sup>

### Resumen

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente de la población adulta. En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto un incremento significativo de su prevalencia, y esto se relaciona principalmente con la mayor expectativa de vida poblacional. Este hecho impone actualmente un constante desafío para el abordaje clínico-quirúrgico de esta enfermedad, dado que el aumento de los riesgos en este grupo de pacientes está dado no sólo por su edad avanzada sino también por las importantes comorbilidades asociadas. El objetivo de este trabajo es revisar los fundamentos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y los predictores evolutivos de esta enfermedad, así como realizar una actualización de los métodos diagnósticos utilizados en la detección y seguimiento de estos pacientes para, finalmente, realizar un análisis de las nuevas intervenciones terapéuticas aplicadas al manejo global de la estenosis aórtica.

En la población general mayor de 65 años, aproximadamente la cuarta parte presenta esclerosis aórtica (definida como engrosamiento valvular irregular sin obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo); pero sólo el 2% tiene una EA verdadera.<sup>2,3</sup>

En una publicación reciente, Nkomo y col. analizaron los datos de 12 000 estudios ecocardiográficos de tres grandes ensayos prospectivos poblacionales, en donde se puso de manifiesto que la prevalencia de la EA en la población mayor de 75 años era del 2.8% y que tiene una relación directa con el aumento de la edad<sup>4</sup> (Figura 1).

La etiología de la EA puede dividirse en tres grandes grupos, cada uno con características epidemiológicas y fisiopatológicas propias, que son: la EA degenerativa senil, la reumática y la congénita del adulto (Figura 2).

La EA degenerativa senil, denominada también calcificada por muchos autores, es la responsable de la mayoría de las EA en la población mayor de 60 años; afecta principalmente la válvula tricúspide, mediante un mecanismo similar al proceso aterosclerótico de las coronarias.<sup>5</sup>

Las valvulopatías congénitas se pueden clasificar según el número de valvas presentes, lo que también va a determinar la repercusión hemodinámica con su consecuente aparición clínica. En un estudio reciente publicado por el Banco Europeo de Donantes Cardíacos sobre 3 861 muestras, sólo el 1% de

Participaron en la investigación: P. Sorensen, Servicio de Cardiología y Ecocardiografía; G. Leiva, Servicio de Cardiología y Hemodinamia, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

éstas presentaban alteraciones valvulares congénitas; la más frecuente era la aorta bicuspídea (0.7%), seguida por la cuatricuspídea y la bicuspídea pulmonar, en un 0.2% y 0.1%, respectivamente.<sup>6</sup>

La válvula aórtica bicuspídea es, sin dudas, la valvulopatía congénita del adulto más frecuente y se presenta en el 2% de la población general. Es importante mencionar que ésta es una enfermedad de toda la aorta y que la búsqueda de patologías asociadas debe ser la regla.

La cardiopatía reumática es una entidad típica de los países en desarrollo, por lo que la prevalencia de esta afección valvular estará ligada a esta enfermedad; su presencia es muy rara en los países desarrollados.<sup>7-9</sup>

**Manifestaciones clínicas**

La presentación clínica de un paciente con EA puede ser desde formas leves, como las personas asintomáticas que consultan por un control cardiológico (p. ej.: "soplo", examen quirúrgico), hasta formas muy graves, como la muerte súbita.

Un soplo sistólico eyectivo, rudo, de forma romboidal ("crescendo-decrescendo"), localizado en el foco aórtico e irradiado al cuello, que suele asociarse a un "click" eyectivo (principalmente en aortas bicuspídeas), es la presentación auscultatoria típica de esta enfermedad. Sin embargo, en una revisión realizada por Etchells y col. sobre la precisión del examen físico en la identificación del soplo sistólico, sólo se lo pudo reconocer en el 78% (57%-97%) de los casos, aumentando la sensibilidad a medida que se incrementaba la intensidad de éste.<sup>10</sup> Diversos signos clínicos permiten aumentar la probabilidad de realizar el diagnóstico clínico de la EA y determinar con cierta exactitud el grado de gravedad de la estenosis (Tabla 1). Hoagland y col. elaboraron un puntaje con variables clínicas y radiológicas que permite una aproximación racional para el diagnóstico de la EA<sup>11</sup> (Tabla 2).

En estos últimos años, la medición de la superficie valvular aórtica (SVA) a través de la tomografía computarizada de cortes múltiples (TCCM) se ha presentado como un método diagnóstico no invasivo alternativo para la evaluación de la superficie valvular. En un metanálisis recientemente publicado por Shah y col., en el que se analizaron nueve ensayos clínicos (440 pacientes) que correlacionaban la SVA medida por ecocardiografía transtorácica (ETT) con la TCCM, se encontró una diferencia de sólo 0.03 ± 0.05 cm<sup>2</sup> entre estos dos métodos (TCCM 1.0 ± 0.1 vs. 0.9 ± 0.1; p = NS), con una excelente correlación (r = 1.45).<sup>12</sup>

La utilidad de los marcadores biológicos cardíacos, como el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés), como marcadores de la evolución ha tenido un importante auge en estos últimos años. Lancellotti y col. evaluaron prospectivamente 126 pacientes asintomáticos con EA grave a los cuales se les realizaron mediciones completas ecocardiográficas asociadas con la determinación del BNP plasmático. En el seguimiento identificaron al BNP, con un valor umbral ≥ 61 pg/ml, como marcador de eventos cardíacos en esta población.<sup>13</sup> No obstante, estos resultados deben ser tomados con cautela dado que informes previos difieren en los valores que deben tomarse como valor umbral para este biomarcador.

**Evolución clínica y ecocardiográfica**

De acuerdo con su historia natural, esta enfermedad presenta un largo período de latencia desde que aparece la afección valvular hasta que se manifiesta clínicamente; tiempo que depende de aspectos anatómicos (aorta bicuspídea), etiológicos (EA degenerativa senil), funcionales (miocardiopatía

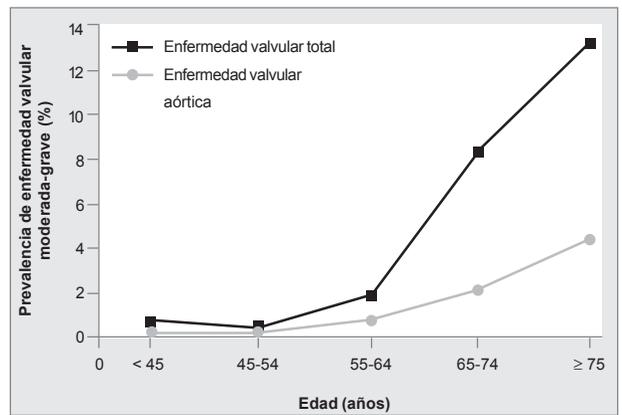


Figura 1. Prevalencia de las enfermedades valvulares según la edad.<sup>4</sup>

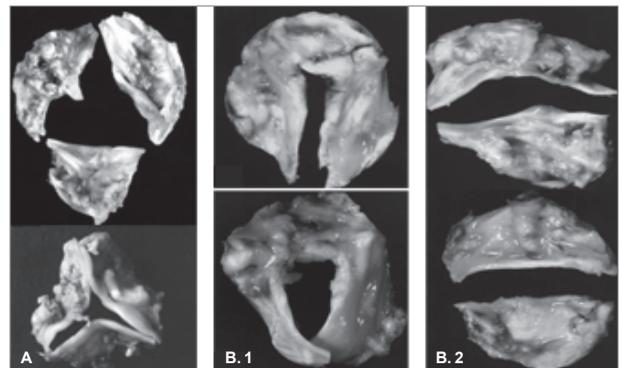


Figura 2. Etiología de la estenosis aórtica. A - Degenerativa (tricuspídea). B - Congénita: B.1 - unicuspíde, B.2 - bicuspíde.

Tabla 1. Exactitud del examen físico en el diagnóstico de la EA. Modificado de Etchells y col.<sup>10</sup>

Hallazgo	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)
Pulso carotídeo <i>parvus-tardus</i>	130 (33-560)	0.62 (0.51-0.75)
Pico máximo tardío del soplo sistólico eyectivo	101 (25-410)	0.31 (0.22-0.44)
R2 disminuido o ausente	50 (24-100)	0.45 (0.34-0.58)
R4 presente	2.5 (2.1-3)	0.26 (0.14-0.49)
Presencia de cualquier soplo	2.4 (2.2-2.7)	0 (0-0.13)
Irradiación del soplo a carótida derecha	1.4 (1.3-1.5)	0.10 (0.13-0.4)

LR: likelihood ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Puntaje de predicción diagnóstica de EA. Modificado de Hoagland y col.<sup>11</sup>

Variable	Puntos
Pulso carotídeo disminuido	2
Retraso del pulso carotídeo	3
Soplo eyectivo rudo en 2° EID	2
R2 disminuido o ausente	3
Calcificación valvular (Rx tórax)	4
Puntaje Total	
14	-
10 - 13	8 (1.6-46)
7 - 9	2.7 (1-8)
2 - 6	0.27 (0.15-0.49)
1 - 0	0.1 (0.01-0.58)
LR (IC 95%)	

EID: espacio intercostal derecho; IC: intervalo de confianza; LR: likelihood ratio.

asociada) y fisiopatológicos (hipertrofia ventricular izquierda [HVI]), fracción de eyección [FEy]), estos últimos con una notoria variabilidad interindividual, por lo cual es difícil poder dar un patrón evolutivo rígido para esta enfermedad.

Sin embargo, es posible establecer un importante punto de inflexión en esta patología, que es la aparición de los síntomas. Desde hace ya más de cuatro décadas, Braunwald y Ross establecieron la mortalidad en el tiempo una vez que el paciente comenzaba con la sintomatología típica de esta entidad, y determinaron una supervivencia de 3 a 5 años para el angor/síncope, de 2 a 3 años para la disnea, y de 1 a 1.5 año para la insuficiencia cardíaca<sup>14,15</sup> (Figura 3).

No obstante, los pacientes libres de síntomas tienen una supervivencia a 1, 2 y 5 años del 99%, 98% y 93%, respectivamente (menos del 1% de mortalidad anual), es decir que no presentan diferencias significativas en comparación con la población general ( $p = 0.29$ )<sup>16</sup> (Figura 4-A). Cabe también mencionar que un tercio de este grupo presentará algún síntoma dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico y que en los siguientes 4 años, los dos tercios de los pacientes requerirán un reemplazo valvular aórtico (RVAo) debido a la aparición de síntomas, muerte cardíaca o ambas<sup>17-19</sup> (Figura 4-B).

El grado de gravedad de la estenosis y el tipo de etiología valvular permiten además conocer, mediante ecocardiografía, la evolución de estos pacientes. Si la estenosis es de grado moderado ( $> 3$  m/s chorro aórtico) presentará un aumento promedio anual en la velocidad del chorro aórtico de 0.3 m/s y de 7 mm Hg en el gradiente medio, asociándose con una disminución promedio en la SVA de 0.1 cm<sup>2</sup>/año.<sup>20,21</sup> Asimismo, las formas degenerativas progresan más rápido que las reumáticas/congénitas; sin embargo, éstas se presentan a una edad menor que las formas seniles.<sup>17,22</sup> Además, es importante recordar que los pacientes con esclerosis aórtica progresan a una estenosis de grado moderado en 6 años y a estenosis grave en 8 años.<sup>23</sup>

La ecocardiografía es la principal herramienta utilizada para el diagnóstico, evaluación y seguimiento de los pacientes con EA. El ecocardiograma transtorácico (ETT), con sus modalidades 2-D y Doppler, resulta suficiente, en la gran mayoría de los pacientes, para realizar una evaluación completa de esta valvulopatía. El ecocardiograma transesofágico (ETE) queda postergado para un pequeño grupo de pacientes en los cuales los resultados del ETT son insuficientes debido a una inadecuada ventana ecogénica.

### Indicación de ecocardiograma en la EA (normas ACC/AHA, 2006)<sup>3</sup>

Clase I (NE = nivel de evidencia)

1. Diagnóstico y evaluación de la gravedad de la EA (NE: B).
2. Evaluación del espesor, diámetro y función sistólica del VI (NE: B).
3. Reevaluación de los pacientes con EA que presentan cambios en su signo-sintomatología (NE: B).
4. Evaluación de los cambios hemodinámicos y de la función sistólica en pacientes con EA durante el embarazo (NE: B).
5. Reevaluación de los pacientes asintomáticos: una vez por año en la EA grave; cada 1 a 2 años en la EA moderada; y cada 3 a 5 años en la EA leve (NE: B).

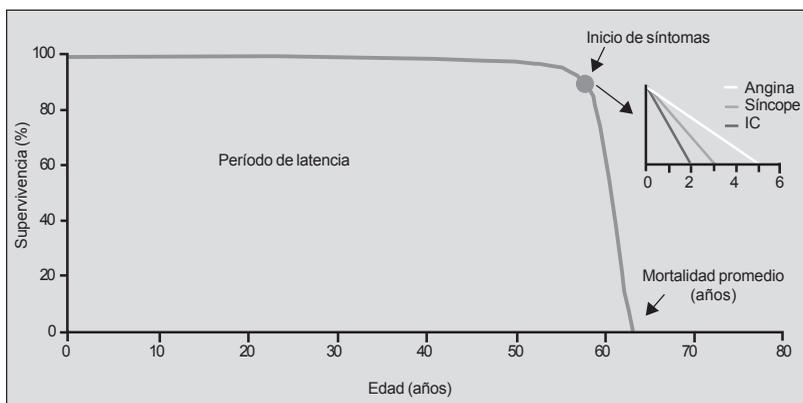


Figura 3. Historia natural de la estenosis aórtica. Modificado de Braunwald y Ross.<sup>14</sup>

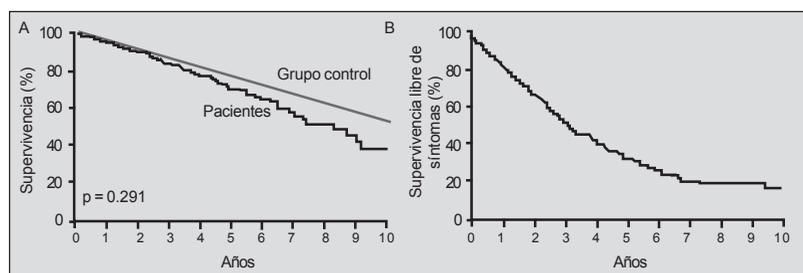


Figura 4. A - Supervivencia en pacientes asintomáticos. B - Tiempo libre de síntomas en pacientes asintomáticos. Modificado de Pellikka y col.<sup>16</sup>

El ecocardiograma Doppler es fundamental para la evaluación de la gravedad<sup>24,25</sup> (Tabla 3). A través de este método se evalúan los principales parámetros hemodinámicos que determinarán su gravedad: velocidad máxima del chorro aórtico ( $V_{m\acute{a}x}$ ), gradiente medio transvalvular (GM) y SVA (por ecuación de la continuidad).

### Poblaciones especiales

#### EA grave asintomática

Los pacientes con EA grave que se encuentran asintomáticos representan el principal desafío clínico en el abordaje de esta enfermedad. Numerosos estudios avalan en el tiempo la conducta quirúrgica para los pacientes sintomáticos;<sup>26</sup> sin embargo, no sucede lo mismo con los enfermos que se encuentran libres de síntomas, ya que los ensayos clínicos muestran resultados dispares, reflejados en el grado de recomendación para el reemplazo valvular en este grupo de pacientes con función sistólica conservada (Tabla 4).

Esto implica una evaluación rigurosa de los riesgos y beneficios de la conducta a implementar en este momento evolutivo de la enfermedad. En cuanto a los riesgos, debemos evaluar los relacionados con el paciente (predictores evolutivos clínicos y ecocardiográficos, cardiopatías asociadas, comorbilidades, nivel sociocultural, dificultad para el seguimiento, etc.), de la cirugía *per se* (puntaje de riesgo quirúrgico, experiencia del equipo y del centro quirúrgico, etc.) y de lo que llamaremos riesgos asociados (control de anticoagulación, entorno familiar, estado psicoafectivo, tiempo de espera hasta la cirugía, realidad sanitaria local, etc.).

En la evaluación inicial de este grupo de pacientes deben siempre tenerse en cuenta cuatro criterios evolutivos de gran impacto pronóstico:

**Muerte súbita (MS).** Es el principal riesgo a tener en cuenta. Pellikka y col. hallaron un riesgo anual de MS menor del 1%; sin embargo, estos resultados deben analizarse con

precaución, ya que la evaluación ecocardiográfica era retrospectiva y los resultados obtenidos no fueron analizados por subgrupos de mayor riesgo (ej. velocidad chorro > 5 m/s).<sup>16</sup> Amato y col. encontraron un riesgo de MS a los 6 meses del 4.5% en pacientes asintomáticos con EA crítica (SVA < 0.6 cm<sup>2</sup>).<sup>27</sup> Una revisión realizada por Rahimtoola, sobre diversos estudios prospectivos, halló una variabilidad en la incidencia de MS del 0% al 6.2%.<sup>28</sup>

**Eventos cardíacos tempranos.** A dos años, la posibilidad de tener reemplazo valvular aórtico (RVAo), MS o ambos varía entre el 28% y el 79% (Tabla 5).

**Predictores clínicos y ecocardiográficos de alto riesgo.** Permiten establecer un mayor riesgo evolutivo en aquellos pacientes en los que la indicación del RVAo se presenta como una alternativa segura. Entre los predictores ecocardiográficos, el chorro aórtico basal de 4.5 m/s o mayor (RR: 1.48; IC 95%: 1.2-1.8), la FEy < 50% (RR: 5.6; IC 95%: 1.46-21.3), la disminución de la SVA y el grado de calcificación valvular se presentan como importantes marcadores de evolución.<sup>29</sup> Un estudio reciente de Rosenhek y col. sobre 116 pacientes asintomáticos con EA crítica (definida por chorro aórtico de 5 m/s o más) y con un seguimiento promedio de casi 4 años, encontró que la supervivencia libre de eventos en estos pacientes fue del 64% al año, del 25% a los 3 años y de sólo el 3% a los 6 años, y que la aparición de los eventos se correlacionó directamente con el aumento de la velocidad del chorro y no con la disminución de la SVA30 (Figura 5).

La prueba de esfuerzo es un importante predictor de eventos, con una supervivencia libre de eventos a los 2 años de sólo el 20% para aquellos pacientes que presentan síntomas.<sup>31</sup> Rafique y col. publicaron un metanálisis de siete ensayos clínicos (500 pacientes, aproximadamente) que estratificaban los pacientes con EA grave asintomática con una prueba de esfuerzo y encontraron que la mitad de la población tuvo una prueba positiva (limitada por síntomas) y que en estos casos la incidencia de eventos cardíacos y de MS al año fue del 66% y del 5%, respectivamente. El valor predictivo negativo para eventos cardíacos fue del 80% y para MS del 100%. No se registraron complicaciones graves relacionadas con el procedimiento.<sup>32</sup>

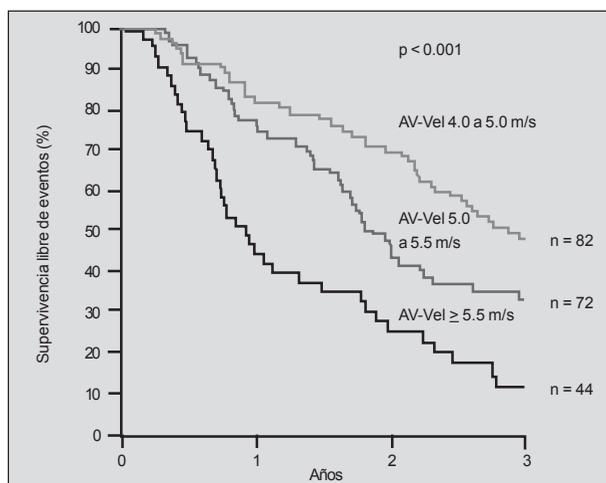
**Eventos cardíacos a mediano y largo plazo.** Estos son relevantes para analizarlos conjuntamente con la edad del paciente, ya que permiten evaluar la evolución de la enfermedad con la expectativa de vida del paciente. Es así que de los pacientes con EA grave a los 5 años, dos tercios presentarán síntomas y el 75% tendrá un RVAo, MS o ambos<sup>18-19</sup> (Figura 4).

En síntesis, en estos pacientes la conducta terapéutica a seguir debe basarse en múltiples variables clínicas y ecocardiográficas, y no sólo en la gravedad de la valvulopatía y en la presencia o no de síntomas.

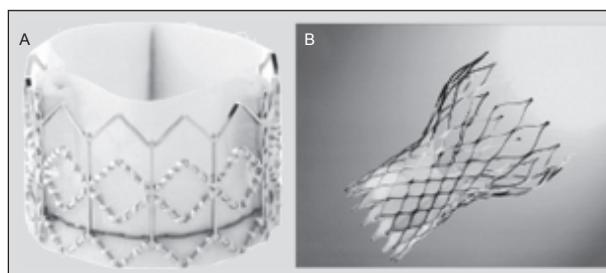
### EA con deterioro de la función ventricular y bajo gradiente

Este grupo de pacientes se definen por tener una SVA efectiva < 1 cm<sup>2</sup>, con un gradiente medio menor de 30 mm Hg (algunos autores toman hasta 40 mm Hg) y una FEy < 40%.<sup>25</sup>

La importancia de la evaluación de estos parámetros radica en determinar si el compromiso miocárdico de estos pacientes es secundario a la afección valvular o si es independiente de ésta, y que a la vez pueden encontrarse asociados o no con una estenosis valvular (seudoestenosis). Es por eso que el ecocardiograma de esfuerzo con dobutamina en bajas dosis es considerado de clase IIa (según la ACC) para la evaluación de



**Figura 5.** Supervivencia libre de eventos en pacientes con estenosis aórtica crítica según la velocidad del chorro aórtico. Modificado de Rosenhek y col.<sup>30</sup>



**Figura 6.** Tipos de válvulas aórticas percutáneas. A - Edwards Sapien (expandible por balón). B - CoreValve Revalving System (autoexpandible).

**Tabla 3.** Clasificación de la gravedad de la estenosis aórtica.

Parámetro	Leve	Moderada	Grave
Vmáx (m/s)	2.6-2.9	3-4	> 4
Gradiente medio (mm Hg)	< 20 <sup>a</sup> (< 30 <sup>b</sup> )	20-40 <sup>a</sup> (30-50 <sup>b</sup> )	> 40 <sup>a</sup> (> 50 <sup>b</sup> )
SVA (cm <sup>2</sup> )	> 1.5	1-1.5	< 1.5
SVA indexada (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	> 0.85	0.6-0.85	< 0.6
Relación TSVI/Vmáx	> 0.5	0.25-0.5	< 0.25

<sup>a</sup> Guía ESC; <sup>b</sup> Guía AHA/ACC.

este subgrupo de pacientes. Se pueden observar principalmente tres escenarios posibles:

**Presencia de reserva contráctil (aumento del volumen sistólico [VS] > 20 %), SVA < 1.2 cm<sup>2</sup>, gradiente medio > 30 mm Hg.**

EA grave verdadera. Estos pacientes se verían claramente beneficiados con el reemplazo valvular, ya que al quitar la estenosis se eliminaría la elevada poscarga y así se podría mejorar la función sistólica.

**Presencia de reserva contráctil (aumento del VS > 20 %), SVA > 1.2 cm<sup>2</sup>, gradiente medio de hasta 30 mm Hg.** Seudo EA grave. En estos pacientes el principal mecanismo fisiopatogénico es el daño miocárdico y no se verían beneficiados por el recambio valvular, por lo que el tratamiento médico es lo indicado.

**Ausencia de reserva contráctil (aumento del VS < 20 %).** En estos pacientes no se logra determinar el verdadero factor preponderante. Si bien presentan un mal pronóstico, igualmente se podrían llegar a ver beneficiados por el recambio valvular, por lo que se deberá evaluar cada situación en especial según las características del paciente y la experiencia del centro.

**Tabla 4.** Indicaciones quirúrgicas. Modificado de Guías ACC 2008 - ESC 2007.

ACC/AHA 2008 <sup>3</sup>			ESC 2007 <sup>38</sup>		
Recomendación	Indicación	Nivel de evidencia	Recomendación	Indicación	Nivel de evidencia
Clase I	EA grave + síntomas	B	Clase I	EA grave + síntomas	B
	EA grave + CABG o Cx cardíaca o aorta	C		EA grave + CABG o Cx cardíaca o aorta	C
	EA grave + FEy < 50%	C		EA grave + FEy < 50%	C
Clase II A	EA moderada + CABG o Cx cardíaca o aorta	B	Clase II A	EA grave + PE anormal por síntomas	C
Clase II B	EA grave + PE anormal	C		EA grave + PE anormal por ↓TA	C
	EA grave + PRP o retraso Cx	C		EA moderada + CABG o Cx cardíaca o aorta	C
	EA leve + PRP + CABG	C		EA grave + CVAo M-G + VmáxP > 0.3 m/s/año	C
	EA crítica + riesgo Cx < 1%	C		EA + GM < 40 mm Hg + FEy < 50% con RC	C
Clase III	EA + Prevención MS	B	Clase II B	EA grave + PE anormal por AVC	C
				EA grave + HVI > 15 mm	C
				EA + GM < 40 mm Hg + FEy < 50% sin RC	C

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; AVC: arritmia ventricular compleja; CABG: bypass aortocoronario; CVAo M-G: calcificación valvular aórtica moderada a grave; EA: estenosis aórtica; ESC: European Society of Cardiology; FEy: fracción de eyección; GM: gradiente medio; MS: muerte súbita; PE: prueba de esfuerzo; PRP: predictores de rápida progresión (edad, calcificación y enfermedad coronaria); RC: reserva contráctil; SVA: superficie valvular aórtica; TA: presión arterial; VmáxP: velocidad de progresión del chorro aórtico.

\* SVA < 0.6 cm<sup>2</sup>, velocidad chorro aórtico > 5 m/s, GM > 60 mm Hg.

Los pacientes con baja FEy pero con una velocidad máxima (Vmáx)  $\geq 4$  m/s y gradiente medio > 40 mm Hg no tienen compromiso miocárdico y la baja fracción de eyección sería secundaria al aumento de la poscarga, por lo que se beneficiarán con el recambio valvular y no necesitan ecocardiograma de esfuerzo con dobutamina para tomar la decisión.

En el estudio multicéntrico TOPAS, la supervivencia a 1 y 3 años de los pacientes con EA con bajo gradiente y FEy < 40% fue del 70% y del 57%, respectivamente. El grado de capacidad funcional (evaluada con la prueba de la caminata de 6 minutos), la gravedad de la disminución de la SVA y la falta de reserva contráctil fueron predictores independientes de mortalidad en estos pacientes.<sup>33</sup>

### Abordaje general del paciente con estenosis aórtica

Por todo lo expuesto es necesario situarnos en una instancia crítica para el abordaje de esta enfermedad, que es la aparición de síntomas, ante lo cual la conducta quirúrgica debe ser la primera opción terapéutica. Sin embargo, en la práctica diaria nos encontramos con un espectro más amplio de escenarios clínicos. Es así que es necesario recordar las diferentes formas de presentación de la enfermedad, la etiología, las patologías cardíacas asociadas, las comorbilidades, el grado de gravedad, los predictores clínicos y ecocardiográficos evolutivos, la repercusión miocárdica, y el contexto sociocultural del paciente y de su familia, para lograr así una estrategia terapéutica individualizada.

### Tratamiento médico

Es muy importante la evaluación periódica de los pacientes con EA grave que se encuentran asintomáticos; ésta debe estar acompañada de una correcta educación personal y familiar, dirigida a la importancia de la consulta temprana ante la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad. Ante un paciente negador o con dificultad para evaluar la clase funcional, se debe solicitar una prueba de estrés (ejercicio o farmacológico) para establecer la presencia o no de síntomas. **Medicación.** No existe en la actualidad un tratamiento médico eficaz para la EA. Se ha propuesto el uso de estatinas para retrasar la evolución de los pacientes con etiología degenerativa, debido a que la EA comparte el mismo mecanismo fisiopatológico que la aterosclerosis coronaria. Sin embargo, dos ensayos clínicos aleatorizados recientes, uno con la combinación de simvastatina/ezetimibe (SEAS) y otro con rosuvastatina (ASTRONOMER), no encontraron disminución en la progresión ni regresión de la EA leve a moderada

calcificada, como tampoco una disminución en los eventos cardíacos relacionados con esta enfermedad.<sup>34,35</sup>

La hipertensión arterial (HTA) está presente en el 35% al 45% de los pacientes con EA.<sup>17,36</sup> Los vasodilatadores deben manejarse con precaución, ya que los enfermos con EA grave no toleran bien la hipotensión arterial causada por la vasodilatación arteriolar, es por esto que el tratamiento con dosis iniciales bajas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) es el tratamiento de elección.<sup>37</sup> **Actividad física.**<sup>3,36</sup> Las recomendaciones dependen del grado de gravedad de la estenosis, la presencia de síntomas, la respuesta a la prueba de esfuerzo y del tipo de actividad física. Es importante realizar una prueba de esfuerzo previa en todos aquellos pacientes que quieran realizar una actividad física deportiva programada.

En pacientes con EA leve no debe restringirse la actividad deportiva. En la estenosis moderada a grave asintomática no deben realizarse actividades deportivas competitivas y deben evitarse los ejercicios estáticos; se recomiendan aquí los ejercicios dinámicos de baja intensidad.

En la EA grave sintomática la actividad física sólo se limitará a ejercicios dinámicos livianos. En pacientes sintomáticos el ejercicio se reducirá al mínimo hasta que se realice el RVAo. **Profilaxis de la endocarditis infecciosa.** Las normativas de prevención de la endocarditis bacteriana, tanto europeas como estadounidenses, no aconsejan el uso de antibióticos para la de esta entidad a todos los pacientes con EA (Clase III), sea ésta congénita o adquirida, con la salvedad de que hayan presentado un episodio previo de endocarditis infecciosa (Clase I).<sup>38,39</sup>

Debe realizarse profilaxis antibiótica en todos los pacientes con EA reumática que presenten un nuevo episodio de fiebre reumática (recurrente).<sup>3</sup>

**Tratamiento quirúrgico.** El RVAo es el único tratamiento definitivo de la EA. Las sociedades europea y americana de cardiología han publicado recientemente las indicaciones quirúrgicas para esta patología (Tabla 4). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría son recomendaciones con nivel de evidencia C (consensos, recomendaciones de expertos, registros, estudios pequeños, etc.), es decir que carecen de respaldo científico sólido para su aplicación. Además, la información que aporta este tipo de estudios, generalmente registros que son realizados en centros quirúrgicos con gran experiencia en el tratamiento de esta patología, son resultados difíciles de extrapolar a centros de menor tamaño e infraestructura.

**Puntajes de riesgo.** Son una herramienta clínica de utilidad práctica en la evaluación del riesgo quirúrgico, ya que permiten medir la morbilidad perioperatoria de cada paciente, lo que nos ayudará a tomar una conducta racional individualizada. Los puntajes más utilizados en la actualidad son: el *EuroSCORE* (<http://euroscore.org/>), el *STScore* ([www.sts.org](http://www.sts.org)) y el *Parsonnet Score*.<sup>40-43</sup>

Existen actualmente controversias sobre cuál es el más apropiado para utilizar en los RVAo. Wendt y col. realizaron una comparación de estos tres puntajes en 652 pacientes con RVAo aislado con una mortalidad predicha por *EuroSCORE* de 8.5%, por *Parsonnet* de 9.8% y por *STScore* de 4.4%; la mortalidad intrahospitalaria fue del 2.5%; concluyendo así que el *EuroSCORE* sobreestima de manera significativa la mortalidad predicha; diferencia que se mantiene y acentúa mientras mayor es el riesgo inicial del paciente, mientras que el *STScore* predice con mayor exactitud la morbilidad.<sup>44</sup> Esto, en parte, puede deberse a que el *Euroscore* es utilizado para evaluar todo tipo de cirugía cardíaca, a diferencia del *STScore* que utiliza diferentes variables según el tipo de procedimiento quirúrgico a realizar.

**Selección de la válvula.** El concepto de "válvula ideal" involucra diferentes aspectos relacionados con la seguridad y la eficacia del dispositivo implantado en un determinado paciente. Las prótesis valvulares disponibles en la actualidad se clasifican según el material (mecánica y biológica) y su diseño (monodisco y doble disco, con soporte o sin él) (Tabla 6).

Al momento de seleccionar el tipo de válvula y la técnica quirúrgica a utilizar en el RVAo, se debe tener en cuenta: la edad, el tipo de lesión valvular, la superficie corporal, el tamaño del anillo aórtico y los aspectos clínicos relacionados con la indicación y manejo de la anticoagulación oral (nivel socioeconómico, nivel de educación, patologías asociadas que requieran anticoagulantes orales (ACO), contraindicaciones absolutas y relativas, etc.). Cannegieter y col. hallaron que el riesgo de hemorragia asociado con la ACO en prótesis mecánicas fue de 4.6 por cada 100 pacientes/año.<sup>45</sup>

Recomendaciones (ACC/AHA) para la selección del tipo de válvula aórtica a implantar:

**Clase I:** 1) Prótesis mecánica, en pacientes con válvula mecánica asociada en posición mitral o tricúspide (NE: C). 2) Bioprótesis, en aquellos pacientes que, independientemente de la edad, tengan contraindicación para ACO o que no puedan controlarse o tomar ACO por algún motivo (NE: C).

**Clase II A:** 1) Prótesis mecánica, en menores de 65 años sin contraindicación para ACO. Bioprótesis, en pacientes < 65 años que no quieran recibir ACO (NE: C). 2) Bioprótesis, > 65 años sin factores de riesgo de tromboembolismo (NE: C). 3) Homoinjerto, en pacientes con endocarditis valvular protésica activa (NE: C).

**Clase II B:** 1) Bioprótesis, en mujeres en edad fértil (NE: C). **Resultados quirúrgicos.**<sup>46</sup> Sobre la base de resultados publicados en los últimos 20 años (aproximadamente 750 000 casos) en RVAo aislados, la mortalidad intrahospitalaria o a 30 días es del 3.5%. En las cirugías combinadas, de casi 325 000 procedimientos de RVAo asociados con cirugía de revascularización miocárdica (CRM), se registra una mortalidad del 6.3%; y en el análisis de 12 500 RVAo asociado con un reemplazo valvular mitral (RVM), una mortalidad del 9.6%; estos son datos generales, en los que no se discriminaron las poblaciones de alto riesgo (ancianos, mala función ventricular, comorbilidades, etc.), en donde estos valores son aun mayores.

**Tabla 5.** Eventos cardíacos a 2 años en EA asintomática. Modificado de Rahimtoola.<sup>28</sup>

Autor	Población	Vmáx (m/s) o SVA (cm <sup>2</sup> )	RVAo y/o muerte (%)
Estenosis aórtica grave			
Otto et al.	26	> 4.0 m/s	79 ± 18%
Rosenhek et al.	128	≤ 0.8 cm <sup>2</sup>	44 ± 5%
Lancellotti et al.	69	≤ 1.0 cm <sup>2</sup>	28%
Estenosis aórtica moderada a grave			
Pelikka et al.	143	≥ 4.0 m/s	26 ± 6%
Pelikka et al.	622	≥ 4.0 m/s	37%

RVAo: reemplazo valvular aórtico; SVA: superficie valvular aórtica; Vmáx: velocidad máxima del chorro aórtico.

**Tabla 6.** Tipos de prótesis valvulares.

Tipo de prótesis valvular		Ejemplos	
Mecánica	Monodisco	Medtronic-Hall®	
	Doble disco	St Jude HP®	
Biológica	Homoinjerto	Aórtico en ECD activa	
	Autoinjerto	Pulmonar (Cx de Ross)	
	Xenoinjerto (porcino, bovino)	Con soporte ( <i>stented</i> )	Hancock II® (Medtronic)
		Sin soporte ( <i>stentless</i> )	Toronto SPV® (St Jude)

ECD: endocarditis infecciosa.

**Tabla 7.** Comparación de los diferentes dispositivos utilizados en el RVAP.

Válvula	Material	Estructura	Mecanismo	Vía
Cribier-Edwards	Pericardio equino	Acero inoxidable	Expandible por balón	Anterógrada
				Retrógrada
				Transapical
Corevalve	Pericardio porcino	Nitinol	Auto expandible	Retrógrada
Edwards Sapien	Pericardio bovino	Acero inoxidable	Expandible por balón	Retrógrada
				Transapical

### Reemplazo valvular aórtico percutáneo (RVAP)

Un determinado número de pacientes, principalmente aquellos con edad avanzada y con comorbilidades graves asociadas, son excluidos del RVAo por ser considerados de alto riesgo quirúrgico. El registro europeo de enfermedades valvulares (*The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*) halló que fueron excluidos de la cirugía el 33% de los pacientes mayores de 75 años con EA crítica sintomática y que la edad, la disminución de la función ventricular y la presencia de alteraciones neurológicas fueron los principales motivos que estuvieron asociados con la decisión de no operar.<sup>1</sup>

**Valvuloplastia con balón.** Esta intervención produce una moderada disminución del gradiente transvalvular al aumentar la SVA. Luego de este procedimiento es frecuente observar un alivio temporario de los síntomas;<sup>47-49</sup> sin embargo, la tasa de reestenosis y la recurrencia de los síntomas es alta dentro del año, y el porcentaje de complicaciones relacionadas con el procedimiento es de alrededor del 10%.<sup>50,51</sup> La mortalidad a 30 días comunicada por el *National Heart, Lung and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry*, que incluyó más de 600 pacientes, fue de 14%.<sup>49</sup>

Por lo tanto, la valvuloplastia aórtica percutánea es considerada actualmente como un procedimiento paliativo en pacientes con enfermedad grave sintomática y como puente a la cirugía en pacientes hemodinámicamente inestables (Clase IIB, NE: C ACC/AHA).

**Evolución del reemplazo percutáneo aórtico.** El primer reemplazo valvular por vía percutánea en seres humanos fue realizado por Bonhoeffer y col. en el año 2000, en posición pulmonar;<sup>52</sup> dos años más tarde, Cribier y col. implantaron el primer dispositivo percutáneo en posición aórtica.<sup>53</sup> Desde entonces, han sido utilizados tres modelos de válvulas protésicas: 1) *Cribier-Edwards Valve* (Edwards Lifesciences

Corporation, Irvine, California, EE.UU.), 2) *CoreValve* (Core Valve Inc, Irvine, California, EE.UU.), y 3) *Edwards Sapien Valve* (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, California, EE.UU.) (Tabla 7).

Estos dispositivos han sido implantados mediante tres diferentes técnicas percutáneas: a) vía anterógrada (acceso venoso con punción del tabique interauricular, actualmente en desuso), b) vía retrógrada (acceso arterial, el más utilizado) y c) vía transapical (abordaje apical quirúrgico intercostal).

**Estado actual del RVAP.** En la actualidad hay dos modelos de válvulas percutáneas utilizadas en ensayos clínicos: las válvulas expandibles por balón y la válvula autoexpandible (Figura 6).

A) Experiencia con las válvulas *Cribier-Edwards* y *Edwards Sapien*.

Ambas bioprótesis son trivalvas, suturadas dentro de un *stent* de acero inoxidable expandible por balón. Actualmente se encuentran disponibles en diámetros de 23 y 26 mm, y para su colocación requieren introductores de 22 o 24 french (Fr), por vía transfemoral, o 26 Fr por vía transapical.

En el *Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment* (RECAST), donde se utilizó la válvula *Cribier-Edwards*, la tasa de éxito de la vía anterógrada fue del 85%, y del 57% con la vía retrógrada.<sup>54</sup> Con respecto a la válvula *Edwards-Sapien* (aprobada en Europa en 2007), actualmente está en curso un estudio prospectivo y aleatorizado en los Estados Unidos: *Placement of Aortic Transcatheter* (PARTNER US). Walther y col. publicaron los resultados de 50 pacientes en los cuales se utilizó este dispositivo por vía transapical, de los cuales tres individuos requirieron conversión a cirugía con esternotomía y la supervivencia general a los 30 días fue del 92%, con una mortalidad al año del 20%.<sup>55</sup>

B) Experiencia con el dispositivo *CoreValve Revalving System*.

Consiste en una bioprótesis trivalva montada y suturada sobre un *stent* autoexpandible de nitinol, de 50 mm de longitud, con un diámetro interno de 21 a 22 mm. El dispositivo disponible actualmente requiere una vaina de 18 Fr para su colocación, lo cual permite la utilización de dispositivos de cierre para sellar el sitio de acceso, logrando así un procedimiento íntegramente percutáneo. Se encuentra disponible en diámetros de 22 y 26 mm y sólo puede ser utilizado por la vía retrógrada.

Este dispositivo recibió la aprobación de la Comunidad Europea en 2007. Piazza y col. comunicaron una tasa de éxito del procedimiento del 97%, con una mortalidad del 1.5%, una tasa de supervivencia a los 30 días del 92% con una tasa de eventos serios (muerte, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) del 9.3%.<sup>56</sup> Laborde y col., en un registro de 1 243 pacientes, comunicaron una tasa de éxito del procedimiento del 98% con una mortalidad hospitalaria del 1.7%, y una supervivencia a 30 días del 93%, con una necesidad de marcapasos definitivo del 12%.<sup>57</sup>

**Selección de pacientes para reemplazo valvular percutáneo.** Esta etapa es fundamental para lograr que el procedimiento sea exitoso y con una baja tasa de complicaciones. En la evaluación del riesgo debe intervenir un equipo multidisciplinario formado por cardiólogos clínicos, cardiólogos intervencionistas, cirujanos, especialistas en imágenes y anestesiólogos.

La indicación actual del RVAP son los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, que presentan una morbimortalidad aumentada para el RVAo convencional. Los dos puntajes más utilizados para la evaluación del riesgo quirúrgico son el *STS*Score y el *logistic EuroSCORE*. En general, un paciente es considerado de alto riesgo para cirugía cuando presenta una mortalidad esperada > 20% con el *logistic EuroSCORE* y > 10% con el *STS*Score.<sup>58</sup>

Para la evaluación previa de los pacientes es muy importante determinar el diámetro de los vasos femorales, ilíacos y de la aorta (selección de la vía de acceso), tamaño del anillo aórtico (selección del diámetro del dispositivo), anatomía de las coronarias (revascularizar previamente todas las lesiones proximales de vasos epicárdicos mayores), evaluar el diámetro de la raíz aórtica y de la aorta ascendente (para las prótesis autoexpandibles).

**Complicaciones.** Son similares para ambos dispositivos, a pesar de las diferencias en su diseño. Se pueden observar lesiones vasculares (10%-15% están relacionadas con la vía de acceso), insuficiencia mitral grave, migración del dispositivo, obstrucción de las arterias coronarias (< 1%), insuficiencia aórtica leve a moderada (hasta 50% de los casos) y grave (< 5%), bloqueos AV completos (4%-8% de casos de implante de marcapasos definitivo, en el 24% con *stents* autoexpandibles) y, por último, accidentes cerebrovasculares (3%-9% de los casos).<sup>59</sup>

La tasa de mortalidad a los 30 días es del 6.4% al 7.4% para el reemplazo valvular por vía femoral, y del 11.6% al 18.6% para la vía transapical. A seis meses la mortalidad fue del 10% al 25% y del 26.1% al 42.8%, respectivamente.<sup>60</sup>

### Consideraciones finales

El conocimiento actual de los mecanismos fisiopatológicos presentes en la EA, y sus consecuencias, tanto hemodinámicas como estructurales, han permitido a la cardiología clínica moderna establecer criterios terapéuticos definidos para el abordaje de esta enfermedad en pacientes sintomáticos. No obstante, en los pacientes libres de síntomas sigue siendo controvertido el momento de la intervención. Con el fin de poder establecer parámetros que respondan este interrogante se estudiaron diversos predictores clínicos y ecocardiográficos; sin embargo, el análisis de estos elementos no cuenta en la actualidad con resultados concluyentes. Entre los más relevantes cabe mencionar criterios ecocardiográficos como la  $V_{m\acute{a}x} > 4.5$  m/s, el grado de calcificación valvular y la FE y < 50%. Entre los predictores clínicos encontramos la prueba de esfuerzo como el principal elemento a utilizar en la evaluación de los pacientes con EA grave que se encuentran asintomáticos. La utilidad de los biomarcadores cardíacos, como el pro-BNP, todavía es limitada y requerirá estudios de mayor escala para poder validar su uso en la práctica diaria. La cirugía de reemplazo valvular aórtico sigue siendo el estándar para el tratamiento definitivo de esta valvulopatía; sin embargo, nuevas tecnologías, como los distintos dispositivos valvulares percutáneos, aparecen en el horizonte como una interesante alternativa para aquellos pacientes de alto riesgo quirúrgico.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.



# 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 - Resultados de la Colocación de Stent y de la Endarterectomía Carotídea en los Pacientes de Medicare

Wang F, Esterbrooks D, Uretsky B y colaboradores

Creighton University, Omaha, EE.UU.; University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, EE.UU.

[Outcomes after Carotid Artery Stenting and Endarterectomy in the Medicare Population]

Stroke 42(7):2019-2025, Jul 2011

*La estenosis carotídea es un importante factor de riesgo para padecer un ictus isquémico. Su resolución puede llevarse a cabo mediante una endarterectomía o la colocación de un stent. Los autores analizan la morbimortalidad asociada con cada procedimiento en un grupo de sujetos con estenosis carotídea con síntomas y asintomáticos.*

La estenosis carotídea (EC) es uno de los principales factores de riesgo para padecer un accidente cerebrovascular isquémico (ACVI), ya se presenta en la mitad de estos pacientes y puede ser asintomática. Está demostrado que la eficacia de la endarterectomía carotídea (ECA) es superior a la del tratamiento médico en los pacientes con EC avanzada, y si bien se efectúa con frecuencia creciente la colocación de stents como alternativa, se desconoce si este procedimiento presenta ventajas frente a la ECA convencional.

Los primeros ensayos sobre la colocación de stents mostraron resultados desfavorables en los sujetos añosos; no obstante, la información es escasa. En octubre de 2004, las prestadoras médicas Medicare y Medicaid anunciaron la cobertura de la colocación de stents a los individuos asintomáticos cuya EC fuera mayor del 80% y a los casos sintomáticos con EC mayor del 50%. Los autores creen que la naturaleza mínimamente invasiva del procedimiento pudo incrementar su indicación, inclusive de modo inadecuado. El objetivo de este trabajo consistió en determinar la eficacia relativa de la colocación de stents frente a la ECA.

#### Pacientes y métodos

Los investigadores realizaron un trabajo retrospectivo en el que fueron incluidos los datos provenientes de todos los pacientes  $\geq 66$  años con cobertura de Medicare que fueron sometidos a ECA o colocación de stent durante un período de 3 años. Sólo se incluyó la información del primer procedimiento, en el caso de que fueran sometidos a varios. Se excluyó a quienes se les realizaron ambas intervenciones. Fueron considerados como sintomáticos los que padecieron un ACVI, un ataque isquémico transitorio o una amaurosis fugaz. Quienes no presentaban diagnóstico de egreso hospitalario de ninguna de estas condiciones fueron valorados como

asintomáticos. Los criterios primarios de valoración fueron la incidencia de ACVI, infarto de miocardio y la mortalidad global tras la intervención durante 1 año, como diagnóstico de egreso. Los criterios secundarios fueron las tasas de ACVI y la mortalidad durante la internación en forma independiente del tiempo posoperatorio transcurrido.

El análisis estadístico se hizo mediante las pruebas de Fischer, de Student y se confeccionaron las curvas de Kaplan-Meier para estimar el tiempo transcurrido hasta la aparición de algunos de los criterios de valoración mencionados. El método de Cox fue empleado para evaluar las tasas de riesgos, las que fueron ajustadas de acuerdo con la edad, el sexo, las comorbilidades, el diagnóstico de ingreso, la presentación clínica, el tiempo de tratamiento y el tipo de institución. Además se realizó un análisis de propensión para los factores de riesgo independientes para cada procedimiento, con el que se distribuyó a los pacientes en cinco quintiles. Los índices de riesgo fueron ajustados por la presencia de factores de confusión desconocidos, como el grado de estenosis o la experiencia del operador. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

#### Resultados

Se analizó la información de 10 958 casos, de los que el 87.5% eran asintomáticos. Del total, el 87.9% fueron sometidos a ECA, y el resto, a colocación de stent. Ambos grupos presentaban características similares; sin embargo, quienes recibieron un stent tenían una mayor proporción de sujetos  $> 80$  años, antecedentes de comorbilidades cardíacas, renales y presentaron una mortalidad global mayor (0.9 frente a 0.6,  $p = 0.2$ ). Además, este grupo presentó una mayor mortalidad intrahospitalaria (3.0% frente a 1.2% de los sometidos a ECA  $p < 0.07$ ), un mayor riesgo de ACVI (6.6% frente a 3.5%,  $p = 0.053$ ) con mayores tendencias en los casos sintomáticos.

Al cabo de un año, ambos grupos tenían una incidencia similar de ACVI pero en quienes se sometieron a colocación de stent, la mortalidad fue significativamente mayor (9.9% frente a 6.1%,  $p < 0.001$ ). Los sujetos sintomáticos a quienes se les colocó stent tuvieron una incidencia mayor de ACVI que los sometidos a ECA (18.9% frente a 10.3%,  $p > 0.016$ ), como también presentaron una incidencia mayor de infarto de miocardio. Esta diferencia no se observó entre los individuos asintomáticos. La combinación de los criterios primarios de valoración resultó significativamente mayor en el grupo que tratado con stent (16.7% frente a 11.0%,  $p < 0.001$ ).

Mediante el análisis multivariado ajustado se halló que la colocación de stent no se comporta como un factor predictivo independiente de ACVI, sin embargo se asoció en forma significativa con un mayor riesgo de muerte o infarto de miocardio que la ECA. Mediante el análisis de sensibilidad se estimó la influencia de factores de confusión no valorados y se encontró que no modifican los resultados del trabajo. No se hallaron interacciones estadísticamente significativas de la edad, el sexo, la presentación clínica y la elección del tratamiento en los criterios evaluados al cabo de 1 año.



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

## Discusión

Los autores señalan que los pacientes sometidos a colocación de *stent* tenían un perfil basal de riesgos más adverso, dado por la proporción de casos con comorbilidades significativas, sin embargo no hallaron diferencias en las tasas de ACVI y mortalidad intrahospitalaria, como tampoco en la incidencia de ACVI al cabo de 1 año, a pesar de tener una mayor mortalidad. Estas tendencias se mantuvieron luego de ajustar las covariables asociadas. No obstante, aclaran que es difícil comparar estos resultados con los de otros trabajos debido a la presencia de diferencias entre las poblaciones y la metodología empleada, si bien las tasas de mortalidad y de ACVI son similares a las de otros ensayos.

Si bien es posible que la colocación de *stents* se relacione con una mayor mortalidad, los investigadores plantean los motivos potenciales de este hecho. Si la colocación de *stents* causara realmente una mayor mortalidad a largo plazo, debería tener una mayor incidencia de complicaciones que empeoren los resultados; sin embargo, la incidencia de ACVI posterior al procedimiento es similar. Si la colocación de *stents* estuviera directamente asociada con una mayor mortalidad, la trombosis de la prótesis y el ictus fatal serían las causas de dicha mortalidad, lo que sería poco probable debido a que la incidencia de ACVI no fatal fue similar en ambos grupos terapéuticos y a que la tasa de trombosis del *stent* es muy baja. Consideran que no sorprendería saber que las principales causas de la mortalidad se vinculan con las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, la base de datos de Medicare no permite conocer las causas de muerte. Los resultados del análisis de sensibilidad sugieren que los factores de confusión no evaluados podrían ser en parte responsables de las diferencias observadas en la mortalidad.

En distintos ensayos se demostró que la edad es un factor predictivo de las complicaciones de la colocación de *stents*. En el trabajo multicéntrico aleatorizado *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial* (CREST) se halló que la edad > 80 años se asocia con una morbimortalidad significativamente mayor dentro del primer mes frente a los resultados en pacientes jóvenes. Algo similar se halló en un estudio observacional y en el análisis preliminar del *International Carotid Stenting Study*. Por el contrario, en este ensayo la incidencia de ACVI fue independiente de la edad de las personas, mientras que la presencia de síntomas fue el factor de riesgo más importante. En este subgrupo de pacientes, la ECA tuvo mejores resultados a pesar de que la muestra fue reducida. En los individuos asintomáticos no hubo diferencias en la incidencia de ACVI, lo que representa a la mayor parte de los sujetos con EC de la comunidad. En el marco dado por el hecho de que la revascularización ofrece una mínima disminución en la incidencia de ictus y que las comorbilidades de los sujetos asintomáticos influyen en la incidencia de ACVI, los investigadores consideran que el tratamiento médico intensivo es una buena alternativa a la cirugía o al intervencionismo. Sin embargo, esta hipótesis debe ser evaluada de modo objetivo.

Los autores advierten las diferencias entre este trabajo y el CREST. Este último se realizó sobre una población que contenía más del 50% de sujetos sintomáticos, cuya tasa de ACVI tras la colocación de *stent* fue significativamente mayor. En el presente ensayo sólo el 15% eran individuos sintomáticos, en los que también se halló una mayor incidencia de ACVI luego de la intervención, pero menor que la observada en el ensayo CREST. Esto fue atribuido a la carencia de un examen neurológico luego del procedimiento. La tasa de ACVI a largo plazo fue similar en ambos trabajos. En el CREST se halló una mayor incidencia de infarto de miocardio durante el posoperatorio de la ECA, lo que se pudo deber a que la cirugía se asocia con un mayor estrés. En este trabajo, dado

que la población sometida a colocación de *stent* tenía un riesgo basal de enfermedad coronaria más elevado, no se observaron beneficios sobre la incidencia de infarto. Las diferencias en cuanto a la mortalidad entre ambos trabajos fueron atribuidas a la presencia de sesgos no determinados.

Los investigadores advierten las limitaciones de este trabajo. En primer lugar, que emplearon una base de datos administrativa y que ambos grupos tenían diferentes características. Esto impidió conocer algunos aspectos anatómicos, clínicos y el empleo de terapia antiagregante plaquetaria. Dado que la información se obtuvo a partir de los códigos numéricos también existe la posibilidad de que ocurrieran codificaciones erróneas.

Por otra parte, afirman que la elección de un determinado tratamiento podría relacionarse con sesgos no advertidos, lo que podría influir en la mortalidad hallada más que la naturaleza de la terapia realizada. Los autores proponen que varias personas a las que se les colocó un *stent* podrían estar reclutadas para un ensayo clínico y por ello tendrían un mayor riesgo basal, lo que explicaría las diferencias en la mortalidad, algo que fue avalado por el análisis de sensibilidad. Asimismo, comentan que el tamaño de algunos de los subgrupos de esta muestra es reducido.

## Conclusiones

Los pacientes sometidos a colocación de *stent* de esta población, que se compone en su gran mayoría de individuos asintomáticos, tiene un mayor riesgo que a quienes se les realiza una ECA. La morbimortalidad de ambos procedimientos es similar durante la internación, pero la colocación de *stent* se asocia con un mayor riesgo de mortalidad durante el primer año.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123881](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123881)

## 2 - Mirar Televisión y Riesgo de Diabetes Tipo 2, de Enfermedad Cardiovascular y de Mortalidad por Cualquier Causa. Metanálisis

Grøntved A, Hu F

University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca; Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. A Meta-Analysis]

JAMA 305(23):2448-2455, Jun 2011

---

*Los pacientes que miran televisión muchas horas por día tienen un aumento considerable del riesgo de diabetes tipo 2, de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal y de mortalidad global.*

---

En muchos países del mundo, gran parte del tiempo libre se dedica a mirar televisión (unas 3.5 a 4 horas por día). Un trabajo reciente reveló que en los sujetos de los Estados Unidos, dicho tiempo es aún mayor, aproximadamente de 5 horas por día. Este patrón de conducta no sólo se asocia con una menor actividad física sino también con otros hábitos adversos de vida, por ejemplo con una mayor ingesta de comidas y bebidas no saludables, tanto en los adultos como en los niños. El mirar televisión también contribuiría al tabaquismo. El sedentarismo, los factores nutricionales adversos y el tabaquismo aumentan considerablemente el riesgo de padecer diabetes tipo 2 (DBT2) y de mortalidad por cualquier causa. Debido a que mirar televisión es uno de las conductas

sedentarias más nocivas es importante cuantificar su influencia en diversas variables de salud.

En el presente metanálisis los autores revisaron los trabajos prospectivos que evaluaron la relación entre el tiempo destinado a mirar televisión (TTV), la incidencia de DBT2 y de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal y la mortalidad por cualquier causa.

## Métodos

El metanálisis siguió las pautas sugeridas por el *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*; los artículos correspondientes se identificaron a partir de una búsqueda en Medline, desde 1970 hasta 2011, y en Embase, desde 1974 hasta 2011. Se incluyeron los trabajos publicados en inglés, con un diseño prospectivo, que incluyeran poblaciones sanas al inicio y que estimaran los riesgos relativos (RR) o los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95%. Se tuvieron en cuenta, entre otros parámetros, el año de publicación del estudio, el país en el cual se llevó a cabo la investigación, las variables evolutivas específicas, el seguimiento, el porcentaje de hombres y de mujeres y el número de casos. En los modelos con ajuste se consideraron las variables nutricionales y el índice de masa corporal (IMC). El TTV se calculó en cantidad de horas por día.

Se analizaron los RR globales a partir de cada estudio y para cada parámetro evolutivo mediante metanálisis de efectos aleatorios. Se evaluó la heterogeneidad estadística de los RR mediante el estadístico  $I^2$ ; el sesgo de publicación se analizó con pruebas de Egger. Los valores de  $I^2$  del 25%, 50% y 75% reflejan una heterogeneidad leve, moderada y alta, respectivamente. Se efectuaron análisis de sensibilidad para determinar la posible influencia de algún estudio en particular. La relación dosis-respuesta se graficó con el método descripto por Orsini y colaboradores. Se calcularon las diferencias de los riesgos absolutos a partir de la información para la población general de los Estados Unidos.

## Resultados

Fueron analizados diez estudios de los 1 655 trabajos identificados originalmente. Cuatro investigaciones comunicaron la incidencia de DBT2, seis refirieron la frecuencia de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal y cuatro brindaron datos sobre la mortalidad por cualquier causa. Ocho de los diez estudios se incluyeron en el metanálisis.

Para el cálculo del riesgo de DBT2 (cuatro trabajos) se consideraron en total 1 75 938 sujetos y 6 428 casos durante 1.1 millón de persona/años de seguimiento. Para la enfermedad cardiovascular fatal y no fatal (cuatro estudios), la información derivó de 34 253 individuos y 1 052 casos. Para la mortalidad global (tres investigaciones) la muestra abarcó 26 509 enfermos y 1 879 fallecimientos durante 202 353 persona/años de observación. El seguimiento promedio fue de 8.5 años para la DBT2, de 10.4 años para la enfermedad cardiovascular fatal y no fatal y de 6.8 años para la mortalidad por cualquier causa.

En el metanálisis de efectos aleatorios para la diabetes, el mayor TTV se asoció con un riesgo más alto de DBT2 (RR global de 1.2 por cada 2 horas de TTV;  $p < 0.001$ ); la relación fue lineal. La diferencia absoluta del riesgo sobre la base de la estadística más reciente para los Estados Unidos se estimó en 176 casos por 100 000 sujetos por año por cada 2 horas de TTV por día. Se registró una heterogeneidad moderada entre los estudios ( $I^2 = 50.4\%$ ;  $p = 0.11$ ). En cambio, no se encontró sesgo de publicación. El ajuste según las variables nutricionales atenuó levemente el riesgo (RR global de 1.18 por cada dos

horas de TTV;  $p < 0.001$ ). Al considerar el IMC o algún otro parámetro indicador de obesidad, el RR global se redujo a 1.13 por cada 2 horas de TTV ( $p < 0.001$ ).

La mayor cantidad de TTV se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal (RR de 1.15 por cada 2 horas por día;  $p < 0.001$ ). También se comprobó una relación lineal. La diferencia en el riesgo absoluto se estimó a partir de los datos publicados recientemente por la *American Heart Association* en 38 casos de enfermedad cardiovascular fatal por 100 000 individuos por año por cada 2 horas de TTV por día. No se encontró heterogeneidad en las estimaciones individuales de riesgo para la enfermedad cardiovascular fatal y no fatal ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0.73$ ); tampoco se comprobó sesgo de publicación ( $p = 0.72$ ).

El trabajo de Wijndaele y colaboradores, señalan los autores, refirió estimaciones con ajuste y sin ajuste según las variables dietarias (ingesta calórica total) y el IMC. Los restantes tres estudios incluyeron los parámetros dietarios y el IMC o la circunferencia de cintura. El nuevo análisis con la estimación del efecto de la dieta (Wijndaele y colaboradores) reveló un RR global de 1.15 por cada 2 horas de TTV por día ( $p < 0.001$ ), mientras que el modelo que consideró el IMC (Wijndaele y colaboradores), el RR global fue de 1.14 por 2 horas de TTV por día ( $p = 0.001$ ).

El mayor tiempo de TTV se asoció con un aumento de la mortalidad por cualquier causa con un RR global de 1.13 por cada 2 horas de TTV por día ( $p < 0.001$ ). La diferencia en el riesgo absoluto, sobre la base de los datos más recientes para los Estados Unidos, se estimó en 104 fallecimientos por 100 000 personas por año por cada 2 horas de TTV por día. No se encontró heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0.74$ ) como tampoco sesgo de publicación ( $p = 0.67$ ). La prueba para una relación no lineal entre la dosis y el efecto fue significativa (cociente de probabilidad,  $p = 0.007$ ). En los análisis de regresión, el mejor punto de inflexión para la relación entre el TTV y la mortalidad global se ubicó en las 3 horas por día ( $p = 0.01$  para la diferencia en las pendientes). Si bien no se registró una asociación entre la mortalidad por cualquier causa y el TTV de hasta 3 horas por día; el RR fue de 1.30 cuando el TTV superó las 3 horas por día.

La repetición del análisis con los ajustes según la dieta y el IMC (Wijndaele y colaboradores), el RR fue de 1.13 por cada 2 horas de TTV por día y de 1.12 por cada 2 horas diarias, respectivamente.

Los resultados fueron similares cuando se aplicaron modelos de efectos fijos. Ningún estudio en particular influyó sustancialmente en los resultados de los RR para ninguna variable evolutiva.

## Discusión

Los hallazgos del presente metanálisis indican que la mayor cantidad del TTV se asocia con un aumento del riesgo de DBT2, de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal y de mortalidad por cualquier causa. En el trabajo, los RR correspondientes fueron de 1.20, 1.15 y 1.13, respectivamente, por cada dos horas más de TTV por día. Sobre la base de los índices más recientes establecidos para la población de los Estados Unidos, los autores estimaron las diferencias del riesgo absoluto (casos por 100 000 individuos por año) en 176 para la DBT2, en 38 para la enfermedad cardiovascular fatal y en 104 para la mortalidad por cualquier causa. Para la DBT2 y para la enfermedad cardiovascular se comprobó una relación lineal entre la dosis y el efecto; la asociación entre el TTV y la mortalidad global apareció cuando el TTV superó las 3 horas diarias.

El estudio presenta varias limitaciones, señalan los autores. Por ejemplo no se puede descartar algún sesgo de publicación y factores residuales de confusión y sólo se evaluó un escaso



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

número de trabajos. Además, se consideró el TTV referido por el enfermo al inicio del estudio; únicamente un trabajo aplicó valoraciones en cinco ocasiones. Por último, la actividad física como factor de influencia no fue adecuadamente contemplada en los estudios. Por el contrario, la investigación cuenta con ventajas significativas: número importante de participantes, estudios prospectivos de buen diseño y un seguimiento prolongado, entre otras.

La obesidad sería uno de los principales mecanismos por los cuales el TTV u otras actividades semejantes aumentan el riesgo de estos parámetros clínicos. Por su parte, la inactividad es un elemento importante a tener en cuenta y diversos trabajos revelaron que el sedentarismo ejerce consecuencias desfavorables sobre la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo posprandial de los lípidos. Al contrario, al menos tres investigaciones comunicaron beneficios importantes a partir del incremento de la actividad física, en niños y en adultos. La información en conjunto sugiere que la reducción de las horas que se pasan mirando televisión podría asociarse con efectos muy favorables en la dieta, en la actividad física o en el IMC. De hecho, las asociaciones observadas en la presente investigación entre el TTV y la diabetes se atenuaron luego de considerar los factores nutricionales. Debido a que dichas relaciones se comprobaron en poblaciones de diferentes países, en los cuales la cantidad y la calidad de la publicidad sobre alimentos son distintas, los autores consideran que las asociaciones encontradas no son enteramente atribuibles a este fenómeno. Sin duda se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes al respecto y para determinar si la reducción del TTV por día podría ser útil para prevenir enfermedades crónicas y para disminuir la mortalidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123870](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123870)

### 3 - Reducción de Eventos Cardiovasculares en Sujetos que Alcanzaron un Nivel de Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad Menor de 50 mg/dl con el Tratamiento con Rosuvastatina. Estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)

Hsia J, Macfadyen J, Moryak J, Ridker P

AstraZeneca, Wilmington, EE.UU.

*[Cardiovascular Event Reduction and Adverse Events among Subjects Attaining Low-Density Lipoprotein Cholesterol < 50 mg/dl with Rosuvastatin. The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)]*

Journal of the American College of Cardiology  
57(16):1666-1675, Abr 2011

*Los pacientes que alcanzaron reducciones de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad menores de 50 mg/dl con el tratamiento con rosuvastatina tuvieron una reducción de los eventos cardiovasculares y una menor mortalidad global.*

Las normativas actuales recomiendan reducir los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a valores inferiores a 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo, dado que los niveles más bajos de LDLc se relacionan con un menor

riesgo cardiovascular (CV), sobre la base de lo demostrado en distintos estudios.

Si bien el tratamiento con estatinas es eficaz para disminuir el colesterol, la reducción excesiva podría causar eventos adversos. Está descrito, por ejemplo, que niveles de colesterol inadecuados pueden afectar la producción de serotonina y de hormonas esteroideas, el transporte de vitaminas y también producir otras alteraciones que incluyen desde trastornos neuropsiquiátricos hasta patologías como el cáncer. Por el contrario, las disminuciones de la producción del LDLc secundarias a alteraciones genéticas se relacionan con un bajo riesgo CV.

En el estudio JUPITER se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con rosuvastatina en pacientes con valores de LDLc dentro del rango normal y elevación de los niveles de proteína C-reactiva (PCR). El objetivo del tratamiento fue alcanzar reducciones de los niveles de LDLc inferiores a 50 mg/dl, valor que se encuentra por debajo de los niveles actualmente recomendados.

#### Métodos

Participaron en el estudio JUPITER 17 802 sujetos, 11 001 hombres mayores de 50 años y 6 801 mujeres mayores de 60 años, con un valor de LDLc menor de 130 mg/dl y de PCR de alta sensibilidad (PCRas) de 2.0 mg/l o más, sin antecedentes CV o de diabetes.

Los sujetos evaluados, para ser incluidos en el estudio, ingresaban a una primera fase de 4 semanas de duración en la que recibían placebo. Aquellos que cumplían con el tratamiento (sujetos que ingirieron el 80% de la medicación del estudio) eran aleatorizados a recibir 20 mg/día de rosuvastatina o placebo. En un análisis *post-hoc* los participantes fueron divididos según el tratamiento recibido y al nivel de LDLc alcanzado. Aquellos sujetos que lograron por lo menos un valor de LDLc inferior a 50 mg/dl con el tratamiento con rosuvastatina eran clasificados como sujetos que alcanzaron niveles de LDLc < 50 mg/dl (LDLc 50); el resto de los pacientes que recibieron rosuvastatina fueron clasificados como individuos que no alcanzaron niveles de LDLc < 50 mg/dl (LDLc no 50). Por lo tanto, los grupos de análisis fueron 3: LDLc 50, LDLc no 50 y placebo.

El criterio principal de valoración fue la combinación de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), revascularización arterial, angina inestable o mortalidad de causa cardiovascular.

Los eventos adversos y la mortalidad global se registraron en forma ciega hasta que cada participante se presentara a la visita de cierre del estudio, en la que se interrumpía la medicación de estudio.

Los análisis de sangre y orina incluyeron mediciones de los niveles lipídicos, enzimáticos (alanina aminotransferasa [ALT], creatina quinasa) y de la tasa de filtrado glomerular.

El presente análisis incluyó a todos los participantes del estudio JUPITER que tuvieran por lo menos un valor de perfil lipídico posterior a la aleatorización (n = 16 304).

Los *hazard ratios* (HR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% fueron calculados mediante un modelo de riesgo proporcional de Cox, ya que uno de los análisis más interesantes de este estudio fue la comparación entre dos grupos no aleatorizados.

#### Resultados

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 2 años en el grupo placebo, y de 1.9 y 2 años en los grupos LDLc no 50 y LDLc 50, respectivamente. Los valores del LDLc basales y al primer año de seguimiento, expresados como mediana, fueron 109 y 110 mg/dl en el grupo placebo, 113 y 70 mg/dl en el grupo LDLc no 50 y 103 y 44 mg/dl en el grupo LDLc 50.

Los sujetos que cumplieron el tratamiento correspondieron al 88.3% de los del grupo placebo, al 82.6% del grupo LDLc no 50 y al 94.9% del grupo LDLc 50. En el grupo tratado con rosuvastatina, los factores predictivos de la reducción de los niveles de LDLc por debajo de 50 mg/dl fueron la edad, un mayor cumplimiento del tratamiento, un mayor índice de masa corporal, una alteración de los niveles de glucemia en ayunas y niveles basales más bajos de LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de PCRas.

Las tasas del criterio principal de valoración fueron 1.18, 0.86 y 0.44 por cada 100 personas-año en el grupo placebo (n = 8 150), en el grupo LDLc no 50 (n = 4 000) y en el grupo LDLc 50 (n = 4 154), respectivamente (HR ajustado: 0.76; IC 95%: 0.57 a 1.00 para el grupo LDLc no 50 contra placebo y HR 0.35, IC 95%: 0.25 a 0.49 para el grupo LDLc 50,  $p < 0.0001$  para la tendencia). La tasa de mortalidad global fue de 0.67, 0.65 y 0.39 ( $p = 0.004$  para la tendencia).

La reducción del 44% en el criterio principal de valoración lograda con el tratamiento con rosuvastatina (HR: 0.56, IC 95%: 0.46 a 0.69;  $p < 0.0001$ ) fue independiente del valor de LDLc basal. En contraposición, la magnitud del beneficio clínico estuvo directamente relacionada con el nivel de LDLc alcanzado.

En comparación con el grupo placebo, los pacientes del grupo LDLc no 50 tuvieron una menor reducción del riesgo para el criterio principal de valoración (HR ajustado: 0.76 contra placebo, IC 95%: 0.57 a 1.00) en comparación con lo observado en el grupo LDLc 50 (HR: 0.35, IC 95%: 0.25 a 0.49;  $p < 0.0001$  para la tendencia). Esta relación entre el riesgo CV y los niveles de LDLc se mantuvo en todos los subgrupos predefinidos.

Los pacientes del grupo LDLc 50, en comparación con los del grupo LDLc no 50, tuvieron un HR ajustado para el criterio principal de valoración de 0.39 (IC 95%: 0.26 a 0.59;  $p < 0.0001$ ). Una relación similar se observó también para el criterio principal de valoración de infarto de miocardio, ACV y mortalidad CV (HR ajustado: 0.29, IC 95%: 0.16 a 0.52;  $p < 0.0001$ ), para la mortalidad global (HR: 0.45, IC 95%: 0.29 a 0.70;  $p = 0.0004$ ), y para el beneficio clínico neto que incluye el criterio principal de valoración, el tromboembolismo venoso y la mortalidad global (HR ajustado: 0.44, IC 95%: 0.33 a 0.60;  $p < 0.0001$ ).

En general, la tasa de eventos adversos fue similar entre los sujetos del grupo placebo y los del grupo tratado con rosuvastatina, con la excepción de un leve aumento en la tasa de síntomas musculares en el grupo tratado con rosuvastatina. La tasa de mialgias, debilidad muscular y miopatía no difirió en forma significativa en los grupos LDLc 50 y LDLc no 50. La presencia de diabetes fue informada como evento adverso más frecuentemente en el grupo LDLc 50, aunque esta diferencia no fue significativa (1.6 contra 1.2 por 100 personas-año,  $p = 0.70$ ).

El ACV hemorrágico, componente del criterio principal de valoración, fue identificado en 8 sujetos en el grupo placebo y en 5 del grupo tratado con rosuvastatina (tasas de 0.04 y 0.03 por cada 100 personas-año, respectivamente).

La tasa de filtrado glomerular no fue afectada por el tratamiento con rosuvastatina.

## Discusión

La rosuvastatina ha demostrado reducir los eventos CV graves en un 44% en toda la población del estudio JUPITER, en comparación con el grupo placebo, y en un 65% en aquellos pacientes que alcanzaron valores de LDLc inferiores a 50 mg/dl. La mortalidad global se redujo en un 20% para toda la población del estudio tratada con rosuvastatina, y en un 46% en los sujetos del grupo LDLc 50.

Si bien los casos de mialgia y de diabetes fueron más frecuentes en el grupo LDLc 50, no fueron muy distintas a las observadas en el grupo LDLc no 50. La tasa de eventos adversos, que incluye debilidad muscular, miopatía, eventos neuropsiquiátricos, insuficiencia renal, ACV hemorrágico y cáncer, no fue mayor en los sujetos tratados con rosuvastatina en comparación con la del grupo placebo, independientemente del nivel de LDLc alcanzado.

La mayor limitación del presente estudio fue que la división de los dos grupos tratados con rosuvastatina se realizó sobre la base de un objetivo posterior a la aleatorización (lograr un nivel de LDLc inferior a 50 mg/dl) y, por lo tanto, la comparación entre estos dos grupos –tanto entre sí como con el grupo placebo, pudo haber estado sujeta a potenciales factores de confusión que se correlacionaron con las disminuciones de los niveles de LDLc.

Asimismo, dado que el cumplimiento del tratamiento afecta en forma directa los niveles de LDLc alcanzados, fue difícil evaluar el sesgo causado por el impacto de dicho cumplimiento.

Como ya se demostró en otros trabajos, los niveles de LDLc alcanzados al primer año predijeron los eventos CV posteriores. El beneficio de mayores reducciones de los niveles de LDLc es controvertido y deberá ser evaluado en nuevos ensayos clínicos.

El estudio JUPITER agrega información importante en relación con la seguridad del uso de rosuvastatina en sujetos que alcanzan reducciones notorias de los niveles de LDLc.

La seguridad evaluada en los sujetos con disminuciones inferiores a 50 mg/dl se condice con el perfil de seguridad ya conocido de la rosuvastatina.

Si bien el aumento de la ALT, de la proteinuria y de la hematuria fueron más frecuentes en el grupo tratado con rosuvastatina en comparación con el grupo placebo, no se observaron diferencias entre los grupos LDLc 50 y LDLc no 50.

La mayor frecuencia de diabetes fue coincidente con el aumento de un 0.08% en los valores de hemoglobina glucosilada previamente observada en el estudio JUPITER.

Si bien en estudios previos se informó un aumento de los ACV hemorrágicos asociados con bajos niveles de colesterol, dicho incremento no se verificó en el presente trabajo.

Los eventos adversos psiquiátricos observados en el estudio JUPITER fueron similares entre el grupo placebo y el grupo tratado con rosuvastatina, independientemente de los niveles de colesterol alcanzados.

A diferencia de lo registrado en otros estudios, las tasas de incidencia de cáncer fueron similares en el grupo placebo y en los grupos de tratamiento (tanto en el de LDLc 50 como en el de LDLc no 50). Sin embargo, el cáncer fue una causa importante de mortalidad, y los casos de mortalidad por esta afección en el grupo tratado con rosuvastatina fueron mayores que los observados en el grupo placebo.

Se efectuaron distintos estudios con el fin de identificar el valor por debajo del cual una mayor reducción del LDLc resulta perjudicial. Los autores consideran que ese valor podría estar por debajo de los 50 mg/dl o en un nivel de reducción no mayor del 50%. En un análisis previo de este mismo estudio se demostró un beneficio clínico para los participantes que alcanzaron valores de PCRas inferior a 2 mg/l, independientemente del valor de LDLc.

La rosuvastatina fue bien tolerada a lo largo de todo el estudio JUPITER. Los pacientes que lograron reducciones de los niveles de LDLc menores de 50 mg/dl con el tratamiento con ese fármaco tuvieron menos eventos CV y menor mortalidad global.

#### 4 - Fondaparinux para el Tratamiento de la Trombosis Venosa Superficial de Miembros Inferiores

Decousus H, Prandoni P, Leizorovicz A y colaboradores

Université Jean-Monnet, Saint Etienne, Francia; University of Padua, Padua, Italia; Faculté René Thomas Hyacinthe Laennec, Lyon, Francia

[Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs]

New England Journal of Medicine 363(13):1222-1232, Sep 2010

*Los pacientes con trombosis venosa superficial tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones tromboembólicas venosas sintomáticas; este riesgo se reduce significativamente con fondaparinux.*

La trombosis venosa superficial (TVS) es un evento frecuente. Su presencia aislada, es decir sin trombosis venosa profunda (TVP) concomitante o embolismo pulmonar (EP) sintomático, implica un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas sintomáticas, que alcanza un 8.3%, con un 3.3% correspondiente al de TVP o EP.

No existe un consenso acerca del abordaje de esta entidad, los tratamientos indicados en la práctica pueden variar desde la conducta expectante hasta la anticoagulación o la cirugía. Los resultados de dos estudios con heparina de bajo peso molecular señalaron que las dosis altas (terapéuticas) o intermedias no aportan mayores beneficios que las dosis bajas (profilácticas), y que tratamientos de 12 o 30 días son insuficientes, ya que la mayoría de las complicaciones tromboembólicas sintomáticas ocurren pasados esos períodos. Ningún estudio demostró beneficios con cualquier tratamiento en comparación con placebo.

Los autores del estudio *Comparison of Atrixa in Lower Limb Superficial Vein Thrombosis with Placebo* (CALISTO), aquí presentado, analizaron la eficacia y seguridad del fondaparinux, un inhibidor específico del factor X activado, en dosis de 2.5 mg/d frente a la de placebo durante 45 días, para reducir las complicaciones tromboembólicas venosas sintomáticas y la muerte por cualquier causa en pacientes con TVS aguda aislada en las piernas.

#### Métodos

Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con TVS aguda y sintomática de miembros inferiores de al menos 5 cm de largo, confirmada por ecografía de compresión. Los criterios de exclusión fueron un intervalo entre la aparición de los síntomas y la aleatorización mayor de 3 semanas; haber recibido tratamiento oncológico en los 6 meses previos; TVP sintomática o no, EP sintomático confirmado o TVS secundarios a escleroterapia o colocación de catéter intravenoso, o localizada dentro de los 3 cm de la unión safenofemoral; antecedentes de TVS en los 3 meses previos o de TVP o EP en los 6 meses previos; haber recibido algún fármaco anticoagulante durante > 48 horas (salvo aspirina en dosis  $\leq$  325 mg/d) o un antiinflamatorio no esteroide (AINE) durante > 72 horas como tratamiento del episodio actual de TVS; indicación de ligadura de la unión safenofemoral o extirpación de venas varicosas; antecedentes de cirugía mayor en los 3 meses previos; trastornos que predispusieran a la presentación de hemorragias, incluso insuficiencia hepática o depuración de creatinina < 30 ml/min, recuento plaquetario < 100 000/mm<sup>3</sup>; mujeres embarazadas o en edad fértil sin anticoncepción.

El estudio fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los participantes recibieron 2.5 mg/d de fondaparinux o placebo por vía

subcutánea durante 45 días. El máximo intervalo permitido entre la realización de la ecografía y el día de la aleatorización (día 1) fue de 48 horas. Las visitas de control se programaron en los 10  $\pm$  2, 30  $\pm$  2, 45  $\pm$  2, y 75  $\pm$  2 días. Se incentivó el uso medias de compresión graduada y los participantes podían tomar paracetamol o AINE tópicos en caso de necesidad. Se desalentó el uso de antiagregantes plaquetarios o aspirina en dosis bajas ( $\leq$  325 mg/d). No se permitió el uso concomitante de dextrán, agentes trombolíticos, más de un antiagregante plaquetario, aspirina en dosis > 325 mg/d, inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, AINE por vía oral, heparina tópica o heparinoides.

El criterio de valoración principal fue la combinación de muerte por cualquier causa, EP sintomático (confirmado por estudio de ventilación-perfusión, tomografía computarizada helicoidal, angiografía o autopsia), TVP sintomática (confirmada por ecografía o venografía), extensión sintomática a la unión safenofemoral o recurrencia de la TVS (confirmada por ecografía), hasta el día 47.

Los criterios secundarios fueron el primario al día 77, y los siguientes entre los días 47 y 77: cada elemento del criterio principal, la combinación de EP sintomático o TVP y el tratamiento quirúrgico de la TVS. Los análisis de seguridad se hicieron sobre la base de los datos hasta el día 47 o hasta 4 días después de la última dosis del tratamiento (lo que sucediera primero), a los 4 días después de la última dosis del tratamiento (análisis en tratamiento) y al día 77.

El principal criterio de seguridad fue la hemorragia mayor; otros incluyeron cualquier hemorragia no mayor, menor o total clínicamente relevante y cualquier evento tromboembólico arterial. El tratamiento de cualquier complicación tromboembólica o hemorrágica quedaba a criterio del médico investigador. Los análisis de eficacia se hicieron en la población con intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados) y los de seguridad en la población tratada (todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del agente en estudio).

#### Resultados

Se incluyeron en total 3 002 participantes, de los que 1 502 fueron asignados a recibir fondaparinux y 1 500, placebo. De ellos, 18 (1.2%) y 22 (1.5%), respectivamente, no tuvieron una evaluación de eficacia primaria. En el grupo tratado con fondaparinux, 1 481 pacientes (98.6%) completaron las evaluaciones hasta el día 75  $\pm$  2, así como 1 467 (97.8%) de los que recibieron placebo. En total, hubo cuatro pacientes asignados a fondaparinux y once a placebo que no recibieron la dosis indicada (por decisión propia) y uno asignado a placebo que recibió fondaparinux por error; por esto, en los análisis de seguridad se consideraron 1 499 pacientes (99.8%) tratados con fondaparinux y 1 488 (99.2%) que recibieron placebo.

Las características demográficas y clínicas, medicaciones e intervenciones previas, duración del tratamiento y adhesión, fueron similares en ambos grupos, con dos excepciones: los integrantes del grupo placebo recibieron fármacos anticoagulantes o AINE con más frecuencia.

Se detectó el criterio de valoración principal en 13 de 1 502 pacientes (0.9%) tratados con fondaparinux y en 88 de los 1 500 (5.9%) que recibieron placebo (riesgo relativo con fondaparinux, 0.15; intervalo de confianza [IC] 95%, 0.08-0.26;  $p < 0.001$ ; número de pacientes a tratar [NNT] 20). Este resultado se corroboró en el análisis de sensibilidad, que excluyó los pacientes sin datos referidos a la eficacia.

La incidencia de cada elemento del criterio combinado fue significativamente menor con fondaparinux que con placebo (incluso la del EP [NNT para prevenir un EP: 300], salvo la de muerte, que resultó similar en ambos. El riesgo del criterio combinado de TVP o EP se redujo en 85% con fondaparinux

respecto de placebo (0.2% [3/1 502] y 1.3% [20/1 500], respectivamente;  $p < 0.001$ ; NNT: 88). Todos los resultados referidos a eficacia se mantuvieron al día 77. El efecto del tratamiento fue congruente en todos los subgrupos analizados. Hubo más pacientes en el grupo con placebo que fueron sometidos a cirugía por TVS; al día 77, se habían efectuado 52 procedimientos en este grupo (3.5%) y 8 (0.5%) en el grupo con fondaparinux.

Al día 47 se había identificado un caso de hemorragia mayor (0.1%) en cada grupo. No se detectaron diferencias significativas en las tasas de hemorragias clínicamente relevantes no mayores, menores y totales y de complicaciones tromboembólicas arteriales entre ambos grupos. Los resultados de seguridad fueron similares al día 77. Tampoco hubo diferencias notables en relación con los eventos adversos; el único evento adverso serio identificado en más de un paciente fue enfermedad coronaria (2 en el grupo con placebo [0.1%]). No hubo episodios de trombocitopenia en relación con el empleo de fondaparinux.

## Discusión

Este estudio analizó el efecto del tratamiento anticoagulante respecto de placebo en pacientes con TVS aislada en relación con las complicaciones sintomáticas. El uso de 2.5 mg/d de fondaparinux durante 45 días se asoció con una reducción absoluta de riesgo de 5% (equivalente a un descenso de 85% en el riesgo de complicaciones tromboembólicas sintomáticas o muerte) sin aumento de la incidencia de hemorragias. El NNT para evitar un evento del criterio de valoración principal fue de 20, y para evitar uno de TVP o EP, de 88.

La muestra analizada representa adecuadamente a los pacientes vistos en la práctica clínica; casi todos eran ambulatorios, con un claro predominio de mujeres y una frecuencia importante de obesidad, la mayoría con venas varicosas y TVS con compromiso de la vena safena. La tasa de complicaciones tromboembólicas sintomáticas en el grupo que recibió placebo al día 47 (5.9%; IC 95%: 4.7-7.2) estuvo en el menor intervalo esperado, tal vez porque los pacientes de muy alto riesgo fueron excluidos del estudio. Sin embargo, esta tasa y la correspondiente al día 77 (6.3%; IC 95%: 5.1-7.6) son congruentes con lo informado en un estudio prospectivo de observación anterior (8.3%; IC 95%: 6.0-10.6), lo que confirma que la TVS no es una entidad benigna.

La reducción relativa de riesgo de complicaciones tromboembólicas observada con fondaparinux es consistente con lo visto en otros estudios, y el beneficio fue evidente dentro de los primeros días de tratamiento, lo que respalda el uso de la dosis profiláctica de 2.5 mg/d, y se mantuvo hasta el día 77 de seguimiento.

De manera similar, el uso de fondaparinux se asoció con disminuciones significativas del riesgo de cada elemento del criterio de valoración combinado. El NNT para evitar un episodio de EP ( $n = 300$ ) resultó similar al visto en relación con heparina de bajo peso molecular en estudios de profilaxis en pacientes con enfermedades médicas graves ( $n = 345$ ). El fondaparinux también redujo el riesgo de recurrencia sintomática de la TVS y de su extensión a la unión safenofemoral, la cual aumenta el riesgo de TVP o EP. También se redujo el riesgo de cirugía. Finalmente hubo más pacientes en el grupo que recibió placebo que requirieron dosis terapéuticas de anticoagulación.

Como limitación del trabajo se menciona la dificultad de aplicar los resultados a la práctica por la realización de un

examen ecográfico completo en cada paciente con sospecha de TVS; sin embargo esta conducta evitaría tratamientos innecesarios y detectaría los pacientes con TVP concomitante. Por otro lado, no se repitió la ecografía durante el seguimiento. Pese a que la duración de 45 días del tratamiento podría ser cuestionada, se vio una alta adhesión. No se analizaron los efectos sobre la calidad de vida, aunque los autores suponen, por los resultados, que ésta debería mejorar. Queda por evaluar la rentabilidad de una terapia de 45 días con fondaparinux.

Los autores concluyen que los pacientes con TVS aislada en miembros inferiores tienen un riesgo sustancial de complicaciones tromboembólicas sintomáticas. El tratamiento con 2.5 mg/d de fondaparinux es ampliamente eficaz y factible.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125277](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125277)

## 5 - Repercusión de la Duración del Complejo QRS sobre la Reducción de Eventos Clínicos con la Terapia de Resincronización Cardíaca: Metanálisis de Estudios Controlados Aleatorizados

Sipahi I, Carrigan T, Fang J y colaboradores

Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, EE.UU.

[Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction with Cardiac Resynchronization Therapy. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials]

Archives of Internal Medicine 171(16):1454-1462, Sep 2011

*La terapia de resincronización cardíaca parece muy eficaz para reducir la incidencia de eventos clínicos en individuos con insuficiencia cardíaca y una duración basal del complejo QRS no menor de 150 ms. Estos beneficios no se observan en pacientes con una duración funcional del paciente.*

La insuficiencia cardíaca es una afección que se asocia con mortalidad y deterioro de la calidad de vida, así como se vincula con una elevada utilización de los recursos del sistema de salud. Además de la terapia farmacológica, se dispone en la actualidad del tratamiento con dispositivos implantados. Se destaca la terapia de resincronización cardíaca (TRC), también denominada marcapaso biventricular, la cual se relaciona con optimización de los parámetros hemodinámicos, tendencia a revertir el remodelado cardíaco y disminución de los eventos clínicos, incluida la mortalidad.

En las normativas tradicionales de distintas asociaciones científicas, se propone la TRC para las personas con insuficiencia cardíaca sistólica en clase funcional III o IV con un complejo QRS de 120 ms o más de duración. Poco después de la difusión de esta estrategia de tratamiento, se identificó que entre un tercio y la mitad de los enfermos no presentaban respuesta terapéutica. A partir de los resultados del ensayo clínico MADIT-CRT, se llevó a cabo una modificación de las normativas por parte de la *European Society of Cardiology* y la *Heart Failure Society of America*, con la incorporación de sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica en clase funcional I o II, pero con una duración del complejo QRS  $\geq 150$  ms. No obstante, en estudios de medición de marcadores de respuesta (parámetros hemodinámicos, consumo máximo de

oxígeno) no se demostraron beneficios de la TRC en individuos con un QRS de entre 120 y 150 ms, en forma independiente de la clase funcional.

En función de estos datos, los autores se propusieron determinar la repercusión de la prolongación inicial del complejo QRS sobre los resultados clínicos de la TRC.

### Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos Medline, Scopus y Cochrane para la identificación de estudios controlados y aleatorizados acerca de la TRC, en los cuales se describieran eventos clínicos en función de la duración inicial de los complejos QRS. Se excluyeron los protocolos no aleatorizados, los estudios sin grupo de control, los ensayos que permitieron la colocación de un cardiofibrilador implantable (CDI) sólo en una rama de tratamiento, los protocolos de diseño cruzado y aquellos que no informaron resultados de relevancia (mortalidad, hospitalizaciones).

Dado que en algunos estudios se publicaron los resultados en términos del *hazard ratio* mientras que en otros textos se informó el *odds ratio*, se estableció una combinación para dar lugar a un riesgo relativo (RR) metanáltico. Se analizaron los estudios para destacar la presencia de sesgos y de heterogeneidad estadísticamente significativa. Se aplicó un modelo de metarregresión para evaluar la relación entre la duración de los complejos QRS y el logaritmo de los RR. Se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$  en 2 dimensiones.

### Resultados

La búsqueda inicial identificó 412 artículos, cinco de los cuales consistían en estudios aleatorizados y controlados que cumplían con los criterios propuestos. Los ensayos ( $n = 5\,813$ ) que se incluyeron en el metanálisis eran los estudios COMPANION, REVERSE, CARE-HF, MADIT-CRT y RAFT. El criterio combinado de valoración informado en los análisis de subgrupos definidos por la duración de los complejos QRS incluyó la mortalidad por todas las causas y la internación por insuficiencia cardíaca, pero difería en los distintos ensayos en términos de otros eventos.

El análisis de los cinco estudios correspondía a un modelo por intención de tratar, con 3 624 individuos con QRS gravemente prolongado (62.3%) y 2 189 enfermos con duración levemente extendida (37.7%). Se destaca que no se reconocieron diferencias de significación estadística en relación con la edad, la distribución por sexos, la fracción de eyección, la clase funcional, la duración del complejo QRS o el uso de medicamentos en cada rama de los protocolos evaluados. Por otra parte, no se observaron sesgos de publicación mediante el método de correlación de Begg.

Según manifiestan los investigadores, se comprobó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de los eventos del criterio combinado de valoración en los individuos tratados con TRC, con la excepción del subgrupo de participantes del estudio COMPANION con el menor nivel de prolongación del complejo QRS. En el metanálisis, se verificó que esta reducción del riesgo alcanzaba el 40% en los individuos con complejos QRS gravemente prolongados ( $RR = 0.60$ ;  $p < 0.001$ ). Como contrapartida, no se describieron beneficios estadísticamente significativos para los sujetos con prolongación moderada del QRS en ninguno de los estudios. En este contexto, si bien se observaron ventajas no significativas en el estudio CARE-HF (que incluyó los pacientes con mayor duración del complejo QRS en el subgrupo de sujetos con prolongación moderada), estos beneficios no fueron significativos en la evaluación del metanálisis ( $RR = 0.95$ ;  $p = 0.49$ ). En la comparación directa con los análisis de

heterogeneidad, se constató que los efectos globales de la TRC sobre los eventos clínicos resultaban significativamente diferentes en los sujetos con prolongación moderada o grave del complejo QRS ( $p < 0.001$ ). En ese sentido, se comprobó un relación de significación estadística entre la duración del complejo QRS y la transformación logarítmica del RR (pendiente:  $-0.07$ ;  $z = -4.60$ ;  $p < 0.001$ ). Por lo tanto, no se observaron beneficios de la TRC en individuos con un QRS  $< 150$  ms. Por el contrario, la magnitud de las ventajas de este tratamiento se incrementó en asociación con la mayor prolongación del QRS en sujetos con una duración superior a los 150 ms.

### Discusión

Los autores señalan que, de acuerdo con los resultados obtenidos en el metanálisis, la TRC resultó muy eficaz para reducir la proporción de eventos clínicos adversos en sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica y una duración basal del complejo QRS  $\geq 150$  ms. En cambio, la terapia no se asoció con un menor número de eventos en individuos con complejos QRS  $< 150$  ms. Esta diferencia alcanzó niveles de significación estadística ( $p < 0.001$ ) y fue congruente para todos los estudios aleatorizados incluidos en la evaluación.

La ausencia de beneficios de la TRC en individuos con complejos QRS  $< 150$  ms ha sido descrita en distintos ensayos previos, tanto en estudios de hemodinamia o ecocardiografía como en protocolos de pruebas cardiometabólicas de esfuerzo y análisis de la calidad de vida. En el presente metanálisis se extendieron los resultados de la evaluación de esos marcadores al demostrar la ausencia de reducción del riesgo de eventos clínicos como la mortalidad y las hospitalizaciones en el marco de estudios controlados y aleatorizados. Por otra parte, se observó una tendencia favorable en el subgrupo de sujetos con prolongación moderada del complejo QRS (120 a 159 ms) que participaron del estudio CARE-HF. Se advierte que, a diferencia de los restantes protocolos, entre los criterios de inclusión de ese ensayo se mencionó la presencia de al menos dos parámetros ecocardiográficos de asincronía mecánica en caso de una duración del QRS de entre 120 y 149 ms. Por lo tanto, no se ha definido si esta tendencia a presentar beneficios terapéuticos pudo atribuirse a la duración del QRS (120 a 159 ms), a la aplicación de los criterios de asincronía por ecocardiografía o a ambas circunstancias.

Se reconoce que las primeras normativas para la indicación de TRC en sujetos con insuficiencia cardíaca se orientaron en función de los resultados de estudios en los cuales se verificó una reducción de los eventos clínicos en pacientes en clase funcional III o IV, con duración del QRS  $\geq 120$  ms. En consecuencia, las asociaciones científicas propusieron ese valor umbral con el mayor nivel de recomendación. Sin embargo, el valor de 120 ms podría considerarse arbitrario, dado que en otros protocolos se emplearon otros umbrales (130 o 150 ms). En la práctica cotidiana, alrededor del 40% de los equipos de TRC se implantan en individuos con complejos QRS  $< 150$  ms.

Los investigadores agregan que es difícil predecir la respuesta clínica a la TRC, en virtud de su asociación con distintos parámetros relacionados con el sustrato y procedimiento. Dados los resultados del presente metanálisis, se sugiere que la causa predominante de una respuesta inapropiada a la TRC es la elección incorrecta de los pacientes en función de la duración del complejo QRS.

En las normativas más recientes se ha incorporado la información del estudio MADIT-CRT, con extensión de la indicación a los sujetos con insuficiencia cardíaca en clase funcional I o II con un valor umbral del complejo QRS establecido en 150 ms. Aun así, en estas recomendaciones

persiste la indicación de CRT en los pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III o IV con un complejo QRS no menor de 120 ms. En este metanálisis se postula que la ausencia de beneficios en sujetos con un QRS menor a 150 ms constituiría un fenómeno constante que no depende de la clase funcional. En consecuencia, la duración del complejo QRS parece un factor de mayor importancia para la selección de los pacientes a tratar mediante TRC, en comparación con el compromiso funcional.

### Conclusiones

Mientras que la TRC fue muy eficaz para reducir la incidencia de eventos clínicos en individuos con insuficiencia cardíaca y una duración basal del complejo QRS no menor de 150 ms, no se observaron estos beneficios en pacientes con una duración inferior. Esta diferencia resultó independiente de la clase funcional, por lo cual los autores concluyen que los resultados se vinculan con repercusiones en términos de la selección de los pacientes que podrían tratarse con este método.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123872](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123872)

## 6 - Objetivos de Presión Arterial en Pacientes con Diabetes Tipo 2 o Tolerancia Alterada a la Glucosa: Observaciones de Efectos Aleatorios Tradicionales y Bayesianos a partir de Metanálisis de Estudios Aleatorizados

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli F

New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.; University of Nebraska, Omaha, EE.UU.; Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.

[Blood Pressure Targets in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose: Observations from Traditional and Bayesian Random-Effects Meta-Analyses of Randomized Trials]

Circulation, May 2011

La información actualmente disponible respalda como objetivos terapéuticos en los pacientes con diabetes tipo 2, glucemia alterada en ayunas o tolerancia alterada a la glucosa, niveles sistólicos de presión arterial entre 130 y 135 mm Hg.

El séptimo informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* recomienda como objetivos terapéuticos en los pacientes con hipertensión arterial (HTA) valores de presión arterial sistólica (PAS) < 140 mm Hg, y en aquellos con diabetes (DBT) o nefropatías, < 130 mm Hg. Sin embargo, hay pocos datos que respalden correcciones agresivas de la presión arterial.

En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) se evaluó el efecto de lograr valores de PAS < 120 mm Hg sobre las tasas de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes con DBT tipo 2 (DBT2) frente a las recomendaciones tradicionales de reducirla a < 140 mm Hg; a los 4.7 años no se detectó una disminución en la tasa del criterio combinado de valoración de eventos CV, pero sí de accidente cerebrovascular (ACV). La PAS lograda al año fue de 133.3 mm Hg en los pacientes con tratamiento tradicional y de 119 mm Hg en los que recibieron tratamiento más intensivo.

El objetivo de los autores del presente trabajo fue analizar los objetivos terapéuticos de presión arterial (PA) en los pacientes con DBT2 y en aquellos con glucosa alterada en ayunas (GAA) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG), por considerarlos distintos espectros de la resistencia a la insulina y DBT.

### Métodos

Los autores efectuaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Embase y Central, a partir de los términos "diabetes" y "diabetes mellitus", para identificar estudios aleatorizados y controlados en seres humanos, entre 1965 y octubre de 2010. Se revisaron además las listas de referencias, metanálisis y trabajos originales.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron que éstos debían ser aleatorizados y controlados, que incluyeran pacientes con DBT2/GAA/TAG, que informasen resultados al menos con 1 año de seguimiento, y que al menos 100 pacientes lograsen valores de PAS ≤ 140 mm Hg en ambas ramas. También se requirió que los tratados con esquemas antihipertensivos intensivos lograsen valores de PAS ≤ 135 mm Hg, y los tratados con esquemas tradicionales, ≤ 140 mm Hg, y que la diferencia entre ambos fuese ≥ 3 mm Hg.

A los fines del análisis presentado, el tratamiento intensivo de la HTA se definió a partir de una PAS final ≤ 135 mm Hg, y el tradicional, a partir de una PAS final ≤ 140 mm Hg. Los eventos macrovasculares incluyeron mortalidad por todas las causas, mortalidad CV, infarto de miocardio, ACV, insuficiencia cardíaca, angina de pecho y revascularización. Los microvasculares comprendieron la aparición de microalbuminuria, nefropatía manifiesta, insuficiencia renal terminal/diálisis, duplicación de la creatinemia, neuropatía y retinopatía. También se evaluaron los eventos adversos serios (EAS) registrados con ambos tratamientos, definidos como aquellos potencialmente fatales, causantes de discapacidad permanente, o de internación o retiro del estudio. Se evaluó la heterogeneidad entre estudios, los sesgos de publicación, la relación entre los valores de PA y los resultados, y se efectuaron análisis de sensibilidad.

### Resultados

Se identificaron 1 330 estudios aleatorizados y controlados, de los cuales 13 cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos y se incluyeron en el análisis final. Del *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) se incluyó el grupo de participantes con diagnóstico reciente de trastornos del metabolismo de la glucosa. También se incluyeron los pacientes estudiados en relación con los resultados referidos a retinopatía del subestudio ACCORD-Eye.

El total de participantes en los 1 330 estudios fue de 37 736; 19 042 (50.5%) con tratamiento antihipertensivo intensivo y 18 694 (49.5%) con tratamiento tradicional. La media ponderada del seguimiento fue de 4.8 ± 1.3 años.

De los 13 estudios, sólo cinco evaluaron un abordaje antihipertensivo frente a uno tradicional en su diseño. Los trabajos *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) y el *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) incluyeron pacientes con GAA.

Nueve de los estudios analizados presentaban bajo riesgo de sesgos, y el resto, riesgo alto o poco claro.

El tratamiento antihipertensivo intensivo se asoció con un descenso del 10% en la mortalidad por todas las causas frente al tradicional; esta reducción se debió principalmente a los resultados de los trabajos que lograron PAS > 130 mm Hg, pero ≤ 135 mm Hg.

En cuanto a la mortalidad CV, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca, no se detectaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento, aunque hubo una tendencia favorable para el intensivo, derivada especialmente de los estudios que obtuvieron PAS > 130 pero  $\leq$  135 mm Hg.

Con relación al ACV, el tratamiento intensivo se asoció con una disminución del riesgo del 17% en comparación con el tradicional, con mayor beneficio en los estudios que lograron PAS  $\leq$  130 mm Hg, en los que el descenso alcanzó un 47%.

No se vieron diferencias en relación con los episodios de angina de pecho o la revascularización.

Los resultados en los análisis de sensibilidad fueron similares, con un descenso de 11% en el riesgo de mortalidad por todas las causas y de 30% en el de ACV con el tratamiento intensivo.

En los pocos trabajos que informaron EAS, el tratamiento intensivo se asoció con un aumento del 20% del riesgo de su aparición, aunque en aquellos en que los objetivos de PAS eran  $\leq$  130 mm Hg, alcanzó el 40%. Este análisis mostró una heterogeneidad significativa.

El tratamiento intensivo también se asoció con una reducción del 17% en la aparición de microalbuminuria respecto del tradicional; y de 27% en la de nefropatía manifiesta, con mayor beneficio en este caso en relación con el control más intensivo de la PAS ( $\leq$  130 mm Hg), el que mostró una reducción del 36% respecto del tratamiento tradicional (en este caso la heterogeneidad detectada fue moderada). Sólo algunos de los trabajos informaron resultados referidos a la insuficiencia renal/diálisis o aumentos de creatinemia, y no mostraron diferencias entre ambos tipos de tratamiento. Tampoco se vieron diferencias en relación con la retinopatía y la neuropatía.

Para la mayoría de los eventos macrovasculares y microvasculares, el logro de valores de PAS menores no se asoció necesariamente con mejores resultados, aunque sí en el caso del ACV, ya que su riesgo disminuyó con valores incluso < 120 mm Hg.

## Discusión

El hallazgo principal de este análisis es que no puede indicarse un valor óptimo único de PA en los pacientes con DBT2. Si bien el control más estricto de la PA ( $\leq$  135 mm Hg) se asoció con una reducción significativa de eventos macrovasculares (mortalidad por todas las causas y ACV), esto fue a expensas de un aumento de EAS. No se observó una mejora en otros resultados cardíacos, renales o retinianos.

La DBT2 constituye un factor de riesgo para enfermedades CV, entre ellas, la enfermedad coronaria, y por ello se recomienda mantener valores de PA < 130/80 mm Hg en esta población.

El tratamiento antihipertensivo intensivo tiene sus desventajas. En el ACCORD se señaló su relación con un aumento de EAS de 2.6 veces, con una frecuencia 17 veces mayor de hipotensión y 10 veces mayor de hiperpotasemia, si bien las cifras absolutas fueron relativamente bajas. Esto indica que deben confirmarse beneficios más notables antes de indicar conductas terapéuticas más agresivas.

La relación entre la PAS y el riesgo de daño de órganos blanco es compleja. En el caso de los eventos macrovasculares, valores más bajos ( $\leq$  135 mm Hg) se asociaron con disminución de la mortalidad por todas las causas y ACV, pero no de la mortalidad y otros eventos CV. Para los eventos cardíacos, reducciones por debajo de 130 mm Hg no fueron beneficiosas. Incluso, en el ACCORD, no se vio una diferencia en la mortalidad por todas las causas ni en la mortalidad CV con el tratamiento intensivo respecto del tradicional. Los estudios previos *Treating to New Targets* (TNT) y *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT TIMI 22) demostraron una

relación con forma de J entre la PA y los eventos CV; por ello debe tenerse en cuenta que valores de PAS < 130 mm Hg se asocian con mayor riesgo de EAS y quizá de eventos cardíacos. Los resultados presentados coinciden con los del *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*.

Si bien suele señalarse que un buen control de la HTA reduce la frecuencia de eventos macrovasculares y el buen control de la DBT, la de los microvasculares, esto no se corroboró en el análisis aquí presentado, que sugiere la ausencia de beneficios microvasculares en relación con un control más estricto de la PA.

Como limitaciones los autores destacan que no todos los estudios analizaron todos los resultados; que la comparación se hiciera entre el logro de valores  $\leq$  140 mm Hg frente a  $\leq$  135 mm, y no  $\leq$  130 mm Hg, para permitir la inclusión de una mayor cantidad de estudios en el análisis, y porque en los análisis de regresión se usó el promedio de PAS obtenido como una variable continua, y sobre esto se basaron las conclusiones y recomendaciones. Sin embargo, en el grupo de tratamiento intensivo se identificó uno de tratamiento más intensivo ( $\leq$  130 mm Hg) frente al de tratamiento menos intensivo (> 130 y  $\leq$  135 mm Hg). En los estudios que no analizaron una estrategia basada en la PAS, los agentes más usados fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y es posible que los beneficios observados sobre determinados aspectos se deban a los agentes en sí más que a la reducción lograda de PAS. Por otro lado, hay diversos factores que pueden afectar la PA final, como la supervivencia. Las definiciones de EAS fueron variables y poco coincidentes entre los distintos estudios.

## Conclusiones

Los datos presentados sugieren que el control estricto de la HTA (PAS  $\leq$  135 mm Hg) reduce el riesgo de eventos macrovasculares (muerte y ACV) en pacientes con DBT2/GAA/TAG. Por ello, el objetivo de lograr una PAS entre 130 y 135 mm Hg, similar al logrado con el tratamiento habitual en el ACCORD (133.5 mm Hg), parece adecuado, en los casos de riesgo más elevado de ACV podría considerarse el intento de alcanzar valores de 120 mm Hg, aunque teniendo en mente que esto puede asociarse con mayores probabilidades de aparición de EAS y no aporta más beneficios a nivel cardíaco, renal y retiniano.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123875](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123875)



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

## Novedades seleccionadas

### 7 - Importancia de la Evaluación Precompetitiva en las Prácticas Deportivas

Corrado D, Schmied C, Thiene G y colaboradores

European Heart Journal 32(8):934-944, Abr 2011

La actividad física regular contribuye a la reducción de la mortalidad por todas las causas, especialmente la debida a la enfermedad cardiovascular (CV). Por otro lado, la práctica intensa puede aumentar en forma aguda y transitoria el riesgo de eventos coronarios y paro cardíaco en personas susceptibles. Siempre llamó la atención la muerte súbita cardíaca (MSC) en atletas previamente asintomáticos y con un desempeño adecuado. El mecanismo más frecuente parece ser una taquiarritmia ventricular aguda, consecuencia de diversas enfermedades CV. La enfermedad responsable suele ser clínicamente silente, que podría detectarse con una evaluación inicial sistemática y reducir así la mortalidad; sin embargo, existen controversias respecto de la eficacia, rentabilidad y otros aspectos de esa estrategia.

En este artículo se revisan los datos disponibles de los programas de evaluación precompetitiva dirigidos a reducir el riesgo CV tanto en atletas como en individuos que realizan actividad física *amateur*. Para esto se distinguen los atletas *amateurs* de los de alto rendimiento; estos últimos, habitualmente jóvenes (de hasta 35 años) son los que participan en equipos organizados o en deportes individuales que requieren entrenamiento sistemático y competencias regulares contra otros y presentan desempeños de excelencia. Los atletas *amateurs* suelen ser de mediana edad (mayores de 35 años) y participan en diversos deportes, con actividad moderada a intensa, en forma regular o no, y no requieren entrenamiento sistemático.

El riesgo de MSC aumenta con la edad y es mayor en los hombres. Su tasa estimada en adultos aparentemente sanos (mayores de 35 años), corredores o maratonistas, oscila entre 1:15 000 y 1:50 000, y es mucho menor en los de hasta 35 años, menos de 1 a 3 por 100 000 atletas por año. A diferencia de lo visto en los EE.UU., los atletas italianos son de mayor edad y mayormente hombres; y los datos referidos a la frecuencia de MSC en Italia son más confiables.

La enfermedad coronaria (EC) aterosclerótica es la causa más frecuente de muerte en los mayores de 35 años, mientras que en los atletas jóvenes son más frecuentes las causas genéticas o congénitas, como miocardiopatías y anomalías coronarias. La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es responsable de más de un tercio de los casos fatales en los EE.UU., y la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha (MCAVD), de alrededor de un cuarto de las muertes en la región de Veneto, Italia. El 2% a 5% de los atletas con MSC no tiene alteraciones estructurales cardíacas y se asocia generalmente con trastornos de conducción, como un trastorno hereditario en los canales de calcio (canalopatías), incluso síndromes de QT corto y QT largo, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica. También puede haber causas no arritmicas como una ruptura aórtica espontánea complicada en presencia de síndrome de Marfan o válvula aórtica bicuspidéa, o enfermedades extracardíacas. Por otro lado, un trauma no penetrante precordial puede provocar una fibrilación ventricular, sin daño a las costillas, esternón o corazón (*commotio cordis*).

La relación riesgo-beneficio varía entre los atletas de alto rendimiento jóvenes y adultos. Según diversos estudios epidemiológicos, la relación entre el ejercicio físico y el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o MSC en individuos de

edad mediana o de edad avanzada que inician actividad física recreativa es variable. En quienes no ejercitan regularmente, iniciar una actividad vigorosa aumenta la incidencia de MSC e IAM, pero es reconocido el hecho de que la actividad física habitual reduce las enfermedades CV en el largo plazo. Los adolescentes y adultos jóvenes que practican deportes de competición tienen un riesgo que aproximadamente triplica el de quienes no ejercitan, especialmente si existen factores predisponentes.

La MSC es hasta 10 veces más frecuente entre los hombres; esto podría reflejar una menor participación de las mujeres en estas actividades y la mayor prevalencia de MCH, MCAVD y EC prematura en hombres.

El objetivo principal de la evaluación precompetitiva en atletas de alto rendimiento es identificar enfermedades CV no conocidas para evitar la MSC durante la práctica deportiva. La prevalencia de enfermedades CV en atletas jóvenes oscila entre 0.2% y 0.7%.

Dado que la mayoría de los atletas en riesgo no presentan síntomas previos, la evaluación mencionada parece la única manera de detectar una alteración subyacente, cuya detección temprana permitiría evitar la MSC mediante distintas intervenciones.

Tanto la *American Heart Association* (AHA) como la *European Society of Cardiology* (ESC) coinciden en la importancia de la evaluación precompetitiva en atletas jóvenes de alto rendimiento, aunque existen diferencias en cuanto a las recomendaciones para implementar dicha práctica.

La AHA recomienda una evaluación basada en los antecedentes personales y familiares y el examen físico, aunque esta estrategia tiene una capacidad limitada (< 10%) para detectar alteraciones CV potencialmente fatales. El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones aumenta la sensibilidad, ya que puede detectar determinadas entidades como miocardiopatías, síndromes de preexcitación y canalopatías, presentes en alrededor de un tercio de los atletas jóvenes de alto rendimiento con MSC.

Italia es el único país en el que la ley obliga a cada persona que va a iniciar una actividad física a ser sometida a una evaluación clínica.

La eficacia del uso del ECG en la evaluación precompetitiva se basa en que aumenta significativamente la sensibilidad para el diagnóstico, entre otras, de la MCH.

Otro estudio italiano demostró el valor del ECG en la evaluación precompetitiva para identificar y descalificar atletas en situación de riesgo. A lo largo de 26 años (1979-2004) se vio una reducción significativa en las tasas de mortalidad luego de la introducción de un programa nacional. La incidencia de MSC en atletas disminuyó un 89.9%. Si bien el trabajo fue criticado por no ser aleatorizado y controlado, sus resultados parecen estar bien fundamentados.

En el período 1993-2004, la tasa anual de MSC en atletas italianos fue similar a la de deportistas estudiantes de secundaria en los EE.UU., no sometidos a evaluaciones con ECG, por lo que se postuló que la MSC en atletas jóvenes de alto rendimiento es un fenómeno poco frecuente, con pocas probabilidades de verse afectado por la evaluación con ECG; sin embargo, cabe destacar que en la población italiana los atletas son de mayor edad y con mayor proporción de hombres, y las tasas de mortalidad en los EE.UU. son subestimadas por la falta de un sistema de registro confiable.

Los atletas entrenados presentan alteraciones en el ECG secundarias al ejercicio físico sostenido (corazón de atleta). Existe un concepto errado de que dichas alteraciones se superponen con las propias de los trastornos CV que pueden causar MSC en jóvenes. Numerosos estudios contradicen este

supuesto, al señalar tasas de resultados falsos positivos de entre 3.7% y 7%.

En los atletas de raza negra se observa una alta prevalencia de trastornos del ECG, lo que sugiere que la especificidad de esta prueba varía en función de la etnia. Se espera mayor precisión de las evaluaciones con ECG a partir de nuevos estudios, así como de las recomendaciones recientes de la ESC, para distinguir patrones ECG fisiológicos y potencialmente patológicos. El uso de los criterios modernos propuestos pretende aumentar la especificidad del ECG, especialmente en los atletas que presentan criterios de voltaje para hipertrofia ventricular izquierda y repolarización temprana anormal, pero manteniendo la sensibilidad para identificar enfermedades CV que predispongan a la MSC durante la práctica deportiva.

Los atletas jóvenes con una enfermedad genética de riesgo de MSC pueden tener una expectativa de vida normal si es detectada en una evaluación precompetitiva, por la implementación de medidas adecuadas; esta estrategia parece ser rentable y puede favorecer la detección de anomalías en los familiares.

Las estrategias para implementar programas nacionales de evaluación precompetitiva dependen de factores socioeconómicos y culturales y de los sistemas médicos, así como de la formación de médicos especializados en medicina deportiva. En Italia, por ejemplo, los costos de dicha evaluación están a cargo del atleta o del equipo, salvo en los menores 18 años, en cuyo caso corren por cuenta del Sistema Nacional de Salud. El porcentaje de atletas que requieren pruebas adicionales ronda el 9%, con un aumento modesto en el costo total.

La descalificación de un atleta por una enfermedad cardíaca implica costos individuales significativos, tanto a nivel de salud como profesional. El riesgo de MSC durante la práctica deportiva, si bien aún desconocido y difícil de valorar, parece ser relativamente bajo. Sin embargo, se considera que la evaluación precompetitiva se justifica por el impacto que conllevan los eventos fatales en la población de atletas jóvenes.

La evaluación de los atletas en busca de miocardiopatías o canalopatías parece ser más redituable en la prevención de la MSC en el campo deportivo, mientras que la exclusión de atletas jóvenes con enfermedades no letales parece más arbitraria y menos productiva.

La capacidad del ECG para detectar aterosclerosis coronaria prematura o anomalías coronarias congénitas es limitada. Incluso, la MSC durante la práctica deportiva puede resultar de un trauma no penetrante (*commotio cordis*). La presencia de un desfibrilador externo automático en el sitio de los eventos deportivos puede ser útil, aunque las probabilidades de una reanimación exitosa suelen ser escasas; sin embargo, no sustituye la evaluación precompetitiva ni justifica la participación de atletas con riesgo cardíaco.

El riesgo de eventos CV agudos relacionados con el deporte aumenta sustancialmente a partir de los 35 años y se debe casi exclusivamente a la aparición de la EC. La cantidad creciente de personas de edad mediana y avanzada que inician actividades deportivas recreativas subraya la importancia de la evaluación previa en esta población, con sus correspondientes problemas de accesibilidad, implementación y costos. Hasta el momento, ninguna estrategia fue adecuadamente evaluada en este grupo.

Si bien parece haber una asociación entre las alteraciones del ECG y un mayor riesgo relativo (1.5 a 2 veces mayor) de mortalidad coronaria, cabe destacar que hasta la mitad de los sujetos con coronarias normales por angiografía tienen cambios en el ECG, alrededor de un tercio de aquellos con enfermedad coronaria presentan ECG normales, y la mayoría de los eventos coronarios ocurren en ausencia de trastornos en el ECG. De ahí que el ECG no resulte útil como prueba única en personas mayores de 35 años.

La prueba de esfuerzo es la más adecuada para evaluar adultos asintomáticos antes de iniciar un programa de actividad física, por su amplia disponibilidad y bajo costo. Diversos estudios informaron un aumento relativo del riesgo de muerte coronaria (de 2 a 5 veces) en aquellas personas asintomáticas con una prueba de esfuerzo anormal. Aparentemente, el mayor beneficio se obtendría en los hombres de edad avanzada, con múltiples factores de riesgo coronario o diabetes; su valor pronóstico no se ha demostrado en mujeres sanas asintomáticas. Sin embargo, su valor predictivo para eventos CV es muy limitado.

Si bien no hay datos sólidos que respalden su uso, la mayoría de las asociaciones de cardiología y medicina deportiva la recomiendan en individuos con mayor riesgo aparente de sufrir EC (por ej.: diabéticos), antes de iniciar un programa de actividad física intensa. Por el contrario, la *US Preventive Services Task Force* considera que la información actual es insuficiente para esta indicación.

La *European Society of Cardiology* recomienda efectuar una evaluación inicial mediante diversos cuestionarios validados referidos a la actividad física habitual. De acuerdo con los resultados, se prosigue con una evaluación más exhaustiva mediante el ESC *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*, que valora el riesgo de muerte coronaria a 10 años, según edad, sexo, presión arterial, nivel de colesterol y hábito de fumar. Aquellos con riesgo aumentado deben someterse a una prueba de esfuerzo, y eventualmente a otras, antes de iniciar la actividad física intensa.

El uso de la prueba de esfuerzo parece ser rentable en los pacientes mayores con factores de riesgo coronario, pero no en los grupos de riesgo bajo.

Los datos provenientes de Italia indican que la evaluación mediante ECG debe considerarse una estrategia eficaz para la prevención de la MSC en atletas jóvenes de alto rendimiento. Por ello la ESC, el Comité Olímpico Internacional y la mayoría de las sociedades europeas de cardiología y las federaciones de medicina deportiva recomiendan su inclusión en la evaluación precompetitiva de esta población. Sin embargo, la AHA mantuvo sus recomendaciones previas de realizar la evaluación sobre la base de los antecedentes y examen físico, sin ECG, aunque justifica esta conducta en la falta de logística y recursos para implementarlo.

Por otro lado, la utilidad de la evolución de las personas de edad mediana y avanzada que van a iniciar actividad física recreativa para detectar EC no está establecida; de allí las discrepancias en las recomendaciones. Según la ESC, ACC/AHA y el *American College of Sports Medicine*, parece adecuado el uso de la prueba de esfuerzo en sujetos asintomáticos con riesgo coronario aumentado, que comenzarán una actividad intensa.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122766](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122766)

## 8 - Estudian la Supervivencia de Pacientes Sometidos a Cirugía Bariátrica

*Maciejewski M, Livingston E, Arterburn D y colaboradores*

**JAMA** 305(23):2419-2426, Jun 2011

De acuerdo con un análisis de los parámetros característicos de pacientes obesos de edad avanzada con alto riesgo de muerte, la realización de una cirugía bariátrica no consiguió disminuir la tasa de mortalidad durante un seguimiento de 6.7 años, en comparación con el tratamiento habitual.

La incidencia de obesidad se encuentra estabilizada en la actualidad, luego de un incremento sostenido durante décadas. La prevalencia de individuos con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> se incrementó en un 39% entre los años 2000 y 2005; durante el mismo período, la prevalencia de obesidad grave (IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>) se incrementó en un 50% y la de obesidad extrema (IMC mayor de 50 kg/m<sup>2</sup>) aumentó un 75%.

Esta afección presenta un difícil abordaje; entre las opciones terapéuticas, la cirugía bariátrica resulta ser el medio más efectivo en pacientes con obesidad grave. Es por esta causa que las intervenciones de cirugía bariátrica se encuentran en continuo aumento. Si bien se ha comprobado que este tipo de intervenciones consiguen una reducción del peso corporal, aún no se ha investigado su efectividad sobre la supervivencia en el largo plazo. Los estudios efectuados en este sentido se centraron en una población predominantemente de mujeres, de raza caucásica, cuyo grado de morbilidad era bajo. Se ha observado que la mortalidad asociada a la obesidad mórbida es mayor en hombres y en casos donde se presentan otras comorbilidades. Este subgrupo de individuos es probablemente el que debería beneficiarse en mayor medida con una cirugía bariátrica.

Hasta el momento no se han realizado estudios para investigar el efecto a largo plazo de una cirugía bariátrica en pacientes de mayor riesgo. En este trabajo se analiza el efecto de dicha intervención en una muestra de individuos de edad avanzada, predominantemente hombres, con elevado riesgo de muerte. Se tomó una serie de pacientes que requirieron cirugía bariátrica entre los años 2000 y 2006, y se realizó una comparación con un grupo de individuos que recibieron tratamiento convencional. El diseño del estudio fue observacional y retrospectivo. Fueron incluidos 850 sujetos que requirieron cirugía bariátrica, la media de edad fue de 49.5 años y la media de IMC fue de 47.4; junto con 41 244 individuos que no recibieron tratamiento quirúrgico, con una media de edad de 54.7 años y una media de IMC de 42 kg/m<sup>2</sup>. El tiempo de seguimiento promedio fue de 6.7 años.

Entre los sujetos que recibieron la intervención quirúrgica, la tasa de mortalidad al año de evolución, a los 2 años y a los 6 años fue de 1.5%, 2.2% y 6.8%, respectivamente. En el grupo control los valores fueron de 2.2%, 4.6% y 15.2%, en igual orden. En el primer análisis, la cirugía bariátrica resultó más beneficiosa en relación con el tratamiento convencional, con un *hazard ratio* de 0.64. Sin embargo, al realizar una comparación ajustando otras variables, la diferencia resultó no significativa estadísticamente, con un *hazard ratio* de 0.94.

Estas observaciones se oponen a la creencia de que aquellos sujetos que presentan un mayor riesgo de muerte son los que más se benefician de la cirugía bariátrica. Incluso se registró una tasa de mortalidad dentro de los 30 días posteriores a la intervención que cuadruplicó las cifras comunicadas por otros autores. Este fenómeno probablemente se debe a las diferencias en la muestra utilizada en cada estudio, por lo general se ha centralizado la atención en pacientes mujeres de bajo riesgo.

La efectividad de la intervención quirúrgica no resultó más efectiva que el tratamiento habitual, en relación con los pacientes de edad avanzada, con un mayor riesgo de muerte asociado a la obesidad.

## 9 - Analizan los Resultados del Tratamiento del Infarto de Miocardio en Personas Jóvenes

McManus D, Piacentine S, Goldberg R y colaboradores

*American Journal of Cardiology*, May 2011

Tras analizar el abordaje de pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio (IAM) a lo largo de un período de 30 años se observó una disminución en las probabilidades de sufrir un nuevo evento, así como de la mortalidad en el corto plazo. Esto indicaría un progreso en el tratamiento, tanto asistencial como preventivo.

Desde 1975 a 2005, en la ciudad estadounidense de Worcester, Massachusetts, se realizó un estudio epidemiológico de pacientes adultos con IAM. Utilizando la información registrada en ese proceso, se llevó a cabo un análisis de la tasa de incidencia de esta enfermedad, las características de los pacientes, las prácticas médicas, y los resultados de tratamiento, a lo largo del período de estudio. La población de interés estaba integrada por sujetos jóvenes que requirieron internación en alguno de los centros asistenciales de la ciudad. Debido al actual incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes en la población, se supuso que la incidencia de IAM sería superior a la registrada con anterioridad. También se investigó la hipótesis de que ante el avance de las intervenciones de tratamiento y los controles de prevención, los índices de mortalidad y de complicaciones se verían reducidos.

La muestra consistió en 1 703 pacientes que requirieron internación a causa de un IAM en los centros asistenciales de Worcester, entre 1975 y 2005. El rango de edad fue de 25 a 54 años. La tasa de incidencia de IAM a lo largo de todo el período de estudio fue de 66/100 000, la cual mostró una disminución en relación con el paso del tiempo. Las personas atendidas durante los primeros años presentaban factores de riesgo cardiovasculares de gravedad y comorbilidades con mayor frecuencia, en comparación con los pacientes de años posteriores. A su vez, ese primer grupo presentó insuficiencia cardíaca durante la internación con menor frecuencia en comparación con los pacientes más recientes. La mortalidad intrahospitalaria y en el período de 30 días posinternación disminuyó en un 50% durante los años abarcados en el estudio. Este fenómeno probablemente se deba a la implementación de tratamientos más efectivos. Asimismo, se controlaron ciertas variables de confusión que podrían influir en este punto.

La tendencia observada en el tiempo de análisis demostró un incremento en la presencia de antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, y tabaquismo, lo cual hace pensar en una mayor incidencia de IAM. Sin embargo, no se encontró un aumento significativo de eventos cardiovasculares durante las últimas 2 décadas. Este fenómeno tal vez pueda explicarse por el hecho de que muchos de los pacientes que presentaban un perfil de riesgo antes de ser internados estaban recibiendo el tratamiento correspondiente. Es así que se registraron varios casos de individuos medicados con aspirina, betabloqueantes, estatinas y antagonistas del sistema renina-angiotensina.

De acuerdo con estudios previos, las características predominantes de la población con IAM a temprana edad son que se trata de varones, fumadores y con hiperlipidemia. Estos parámetros concuerdan con lo hallado en este trabajo. Uno de los mecanismos fisiopatológicos que demostró una clara influencia en la aparición de IAM fue el tabaquismo; a su vez se encontró un fuerte asociación entre este hábito y la presencia de trombosis coronaria.

La disminución en la tasa de mortalidad intrahospitalaria y durante los primeros 30 días posinternación luego de un IAM,

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/123873](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/123873)

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

así como la menor incidencia de complicaciones, probablemente se deba al progreso conseguido en la efectividad de las intervenciones médicas implementadas en la actualidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/123874](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/123874)

## 10 - Elección entre Intervención Coronaria Percutánea Primaria o Temprana Posterior a la Trombólisis de un Infarto Agudo de Miocardio

D'Souza S, Mamas M, Fraser D, Fath-Ordoubadi F

European Heart Journal 32(8):972-982, Abr 2011

Actualmente, la intervención coronaria percutánea (PCI) sigue siendo el procedimiento de elección para lograr una rápida la reperfusión de un vaso arterial ocluido ya que recupera el miocardio, reduce el tamaño del infarto y prolonga la vida del paciente. Sin embargo, llegar a tiempo a un centro con capacidad para realizar una PCI primaria no es siempre posible, ya sea por razones geográficas o por otros temas de logística. En este contexto, los fibrinolíticos siguen siendo el tratamiento de elección para lograr una reperfusión coronaria. En los últimos años, distintos tratamientos farmacológicos fueron indicados en forma concomitante a los fibrinolíticos con el fin de mejorar los resultados obtenidos.

Los autores realizaron el presente metanálisis con el objetivo de comparar la estrategia de realización de una angioplastia temprana de rutina con la de una angioplastia por isquemia, en pacientes que han recibido fibrinolíticos luego de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Se realizó una búsqueda en Medline de los términos: coronario, trombólisis, colocación temprana o inmediata de una prótesis endovascular (*stent*) e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, incluidos en artículos publicados desde 1977 hasta mayo de 2010. Se incluyeron los estudios controlados, aleatorizados y prospectivos que hubieran comparado ambas estrategias. Se analizaron también congresos y sesiones científicas. El criterio de valoración primaria fue la combinación de mortalidad global, reinfarto e isquemia a los 30 días de realizado el procedimiento. Además, se incluyó un análisis de seguridad para medir principalmente hemorragias mayores. Se definieron la significación estadística, los *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante pruebas estadísticas específicas, sobre la base de un modelo por intención de tratar.

Se incluyeron ocho estudios en el presente metanálisis: PRAGUE, SIAM, GRACIA-I, CAPITAL-AMI, CARESS-in-AMI, WEST, TRANSFER-AMI y NORDISTEMI. El total de pacientes incluidos fue de 3 195. Una de las diferencias importantes entre los distintos estudios fue el tiempo transcurrido entre el momento de aparición de los síntomas hasta su ingreso a un hospital. Este tiempo varió desde 20 minutos a 12 horas en los distintos trabajos incluidos. Los pacientes con *shock* cardiogénico y con contraindicación de fibrinolíticos fueron excluidos en la mayoría de los estudios.

Los fármacos utilizados para realizar la fibrinólisis fueron tenecteplasa, heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, factor activador del plasminógeno tisular recombinante y estreptoquinasa. En todos los estudios se

utilizó ácido acetilsalicílico en dosis de 250 mg o más en combinación con 300 mg de clopidogrel o 500 mg de ticlopidina. El tiempo transcurrido entre la trombólisis y la realización de la PCI temprana varió desde una mediana de 2.7 a menos de 24 hs. El criterio de valoración primario fue observado en 106 de 1 487 pacientes del grupo PCI temprana (7.3%) y en 199 de 1 470 pacientes del grupo PCI por isquemia. El análisis de los datos mostró un OR de 0.47 (IC 95%: 0.34-0.65,  $p < 0.0001$ ) a favor de la PCI temprana, debido principalmente a una reducción significativa del reinfarto (OR 0.62) y de la isquemia (OR 0.21). No se observaron diferencias en el riesgo de hemorragias mayores entre las distintas estrategias de tratamiento comparadas (OR 0.96).

Las tasas de mortalidad a los 30 días tampoco difirieron entre los grupos (OR 0.87). En los tres estudios que evaluaron los resultados a los 6 meses del procedimiento, los criterios de valoración primarios se observaron en 10.6% de los pacientes de grupo PCI temprana y en 16.7% de los del grupo PCI por isquemia. Esta diferencia fue significativa y favorable para el grupo PCI temprana (OR 0.33, IC 95%: 0.20-0.53,  $p < 0.0001$ ) y se debió a una reducción de la tasa de reinfarto. Las tasas de mortalidad no mostraron una diferencia significativa entre los grupos (OR 0.73).

Según los autores, la PCI primaria sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con infarto agudo de miocardio. Este beneficio puede perderse si el tiempo entre los síntomas y la realización de la PCI supera el lapso de 90 a 120 minutos. Si bien se han hecho esfuerzos para generar muchos centros con capacidad para realizar una PCI primaria, las largas distancias hacen que en algunos casos no sea posible llegar a tiempo. En estos casos la trombólisis es el tratamiento de elección. Existen estudios previos que demostraron el beneficio de la realización de una PCI temprana en términos de reducción de la mortalidad y de las tasas de reinfarto. Hay otros trabajos en curso que están evaluando también las estrategias mencionadas. En el presente metanálisis se evaluó la eficacia y seguridad de la realización de una PCI temprana luego de un tratamiento fibrinolítico en pacientes con IAMCEST, en el contexto de las tecnologías disponibles en la actualidad. La realización de una PCI temprana dentro de las 24 horas de realizada la fibrinólisis es más beneficiosa que la PCI por isquemia. Este beneficio se demostró principalmente debido a la reducción en las tasas de reinfarto y de isquemia. Los resultados a 6 meses también demostraron beneficios a favor de la PCI temprana. Si bien son necesarios más estudios para evaluar el impacto clínico de estos beneficios, los autores opinan que la PCI temprana es una buena alternativa cuando no es posible realizarse una PCI primaria. Algunos de los estudios evaluados mostraron también beneficios al año de seguimiento, pero no alcanzaron a demostrar diferencias estadísticamente significativas. El análisis de los beneficios a más largo plazo ( $6.9 \pm 2.9$  años) también señaló datos favorables para la estrategia de PCI temprana.

La indicación de una PCI ente las 3 y las 24 horas luego de realizada una trombólisis exitosa tiene un nivel de recomendación A. A pesar de la imposibilidad de demostrar hasta el momento una disminución de la mortalidad a los 30 días, los datos de supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a una PCI temprana continúan ubicando a esta estrategia como una elección favorable.

Una de las limitaciones de este análisis es el sesgo de publicación. Los estudios con mejores resultados son generalmente los mayormente publicados. Sin embargo, la evaluación del sesgo de publicación incluida en el presente análisis descartó la presencia de este factor de confusión. Por otro lado, no puede descartarse la influencia que pudo haber

tenido el tiempo transcurrido entre la realización de la trombólisis y la realización de la PCI en los distintos estudios. La aplicación de una metarregresión para evaluar el impacto de estas diferencias no demostró que haya existido una correlación entre la magnitud del beneficio y el momento de realización de la PCI, siempre que ésta haya sido realizada dentro de las 24 horas. Sin embargo, no surge de este análisis si existió un momento en el que puede obtenerse un mayor beneficio.

En conclusión, en aquellas situaciones en las que no es posible realizar una PCI primaria, el tratamiento que ha demostrado mayores beneficios en pacientes con IAMCEST ha sido la realización de una PCI temprana luego del tratamiento fibrinolítico.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/resiic.php/122770](http://www.siiisalud.com/dato/resiic.php/122770)

## 11 - Los Beneficios de la Eplerenona en el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Sistólica Levemente Sintomática

Zannad F, McMurray J, Pitt B

**New England Journal of Medicine** 364(1):11-21, Nov 2010

Es reconocido que la activación de los receptores de mineralocorticoides por aldosterona y cortisol resulta deletérea en los pacientes con enfermedad cardiovascular (CV). En el *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) se demostró que el agregado de espironolactona, antagonista de los receptores de mineralocorticoides, en pacientes tratados por insuficiencia cardíaca (IC) sistólica con síntomas moderados a graves (clase funcional II o III de la *New York Heart Association*) disminuye la mortalidad por cualquier causa y el riesgo de internación por motivos CV. Por otro lado, el *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) indicó que el agregado de eplerenona, un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, reduce la mortalidad por cualquier causa y la internación por motivos CV en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) complicado con disfunción sistólica ventricular izquierda e IC. Las recomendaciones actuales de tratamiento incluyen el uso de un antagonista de los receptores de mineralocorticoides.

El *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF) analizó los efectos del agregado de eplerenona sobre la evolución de los pacientes con IC sistólica y síntomas leves (clase funcional II de la NYHA).

Los criterios de inclusión en el estudio fueron edad  $\geq 55$  años; síntomas de clase funcional II de la NYHA; fracción de eyección (FE)  $\leq 30\%$  (o  $> 30\%$  o  $35\%$  con un QRS  $> 130$  ms en el electrocardiograma), y estar bajo tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o ambos, y un betabloqueante (BB) (salvo contraindicación) a las dosis recomendadas o máximas toleradas.

La aleatorización se efectuó dentro de los 6 meses de una internación por motivos CV. Aquellos pacientes que no habían sido internados dentro de los 6 meses previos a la visita de selección podían participar si su nivel de péptido natriurético tipo B (PNB) era  $\geq 250$  pg/ml o si el de propéptido natriurético tipo B N-terminal (N-terminal-proPNB) era  $\geq 500$  pg/ml en hombres y  $\geq 750$  pg/ml en mujeres.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de IAM, síntomas de clase funcional III o IV de la NYHA, niveles de potasio sérico  $> 5$  mmol/l, tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, indicación de diuréticos ahorradores de potasio, u otra enfermedad clínica significativa concomitante.

Los participantes fueron asignados a recibir eplerenona o placebo. La dosis inicial de eplerenona fue de 25 mg/d y a las 4 semanas se incrementó a 50 mg/d; si la TFGe era de 30-49 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se comenzaba con 25 mg en días alternos y luego 25 mg/d, siempre y cuando el nivel de potasio no fuese  $> 5$  mmol/l.

Los pacientes fueron evaluados cada cuatro meses y se les indicó disminuir la dosis si sus niveles de potasio se ubicaban entre 5.5 y 5.9 mmol/l e interrumpir la medicación si superaban los 6 mmol/l; luego, se revisaban los niveles de potasio a las 48 horas, para reiniciarlo si ya estaban por debajo de 5 mmol/l.

El criterio de valoración primario fue la combinación de muerte por motivos CV o una primera internación por IC. Los criterios secundarios fueron internación por IC o muerte por cualquier causa, muerte por cualquier causa, muerte por causas CV, internación por cualquier causa, e internación por IC, entre otras. Los eventos fueron adjudicados por un comité independiente. Se registraron los eventos adversos (EA) ocurridos durante el seguimiento.

Durante el seguimiento se realizaron análisis intermedios; con los resultados del segundo se decidió interrumpir el estudio por haberse demostrado un beneficio abrumador a favor de eplerenona.

Se calcularon los *hazard ratio* (HR), intervalos de confianza (IC) del 95% y valores de p, con ajustes por los siguientes factores pronósticos predeterminados: edad, TFGe, FE, índice de masa corporal, niveles de hemoglobina, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diabetes, antecedentes de hipertensión, IAM, fibrilación auricular y bloqueo de rama izquierda o QRS  $> 130$  ms.

Entre el 30 de marzo de 2006 y el 25 de mayo de 2010, se incluyeron 2 737 pacientes en 278 centros de 29 países. De éstos, 1 364 fueron asignados a recibir eplerenona y 1 373, placebo. Las características iniciales de ambos grupos eran similares y todos recibían tratamiento farmacológico adecuado para la IC sistólica.

Hubo 45 pacientes en el grupo con eplerenona (3.3%) y 51 en el grupo con placebo (3.7%) incluidos sobre la base de un QRS  $> 130$  ms con una FE  $> 30\%$ - $35\%$ ; 195 (14.3%) y 190 (13.8%), respectivamente, ingresaron sobre la base de los niveles de PNB o N-terminal-proPNB. La mitad de los participantes había tenido un IAM más de 30 días antes de la selección.

Se excluyeron del análisis de seguridad ocho pacientes (cuatro de cada grupo) que no iniciaron el tratamiento. Después de completada la fase de ajuste de dosis, a los 5 meses, el 60.2% de los tratados con eplerenona estaban con la dosis más alta (50 mg/d) y los correspondientes del grupo placebo alcanzaban el 65.3%. Las dosis promedio en ambos grupos a los 5 meses eran de  $39.1 \pm 13.8$  mg y  $40.8 \pm 12.9$ , respectivamente. Al finalizar el estudio, 222 pacientes en el grupo con eplerenona (16.3%) y 228 del grupo placebo (16.6%) habían interrumpido el tratamiento, con una media de duración del tratamiento de 533 y 494 días, respectivamente. Hubo 17 (1.2%) y 15 (1.1%) participantes, respectivamente, que se perdieron en el seguimiento. La mediana de seguimiento global fue de 21 meses, con 4 783 pacientes/año de seguimiento.

El criterio de valoración primario (muerte por motivos CV o internación por IC) se registró en 249 pacientes (18.3%) con eplerenona y en 356 (25.9%) con placebo. El HR para este criterio en el primer grupo fue de 0.63 (IC 95%, 0.54-0.74;  $p < 0.001$ ).

El criterio de muerte por cualquier causa o internación por IC se registró en 270 pacientes (19.8%) con eplerenona y en 376 (27.4%) con placebo (HR, 0.65; IC 95%, 0.55-0.76;  $p < 0.001$ ). Hubo 171 pacientes (12.5%) con eplerenona y 213 (15.5%) con placebo que fallecieron (HR, 0.76; IC 95%, 0.62-0.93;  $p = 0.008$ ). Se identificaron 147 (10.8%) y 185 (13.5%) muertes de causa CV en cada grupo, respectivamente (HR, 0.76; IC 95%, 0.61-0.94;  $p = 0.01$ ).

En el grupo con eplerenona, hubo 408 pacientes (29.9%) internados por cualquier causa, y en el grupo con placebo fueron 491 (35.8%) (HR, 0.77; IC 95%, 0.67-0.88;  $p < 0.001$ ). Las internaciones por IC fueron 164 (12%) y 253 (18.4%), respectivamente (HR, 0.58; IC 95%, 0.47-0.70;  $p < 0.001$ ). La cantidad total de internaciones fue menor en los que recibieron eplerenona (750 frente a 961 con placebo, una reducción del 24%;  $p < 0.001$ ), al igual que las debidas a causas CV (509 y 699, reducción del 29%;  $p < 0.001$ ) y a IC (273 y 429, reducción del 38%;  $p < 0.001$ ). La cantidad de pacientes necesarios a tratar para evitar un primer evento por año de seguimiento fue de 19 (IC 95%, 15-27) y la cantidad para posponer una muerte, de 51 (IC 95%, 32-180).

Las interrupciones por EA fueron 188 (13.8%) en el grupo con eplerenona y 222 (16.2%) en el grupo con placebo. Al mes, la media de cambio en la creatinemia fue de  $0.15 \pm 0.35$  mg/dl ( $13.3 \pm 30.9$   $\mu$ mol/l) en los tratados con eplerenona y de  $0.07 \pm 0.29$  mg/dl ( $6.2 \pm 25.6$   $\mu$ mol/l) en los que recibieron placebo. Al finalizar el estudio, los valores habían aumentado desde el inicio en  $0.09 \pm 0.37$  mg/dl ( $8.0 \pm 32.7$   $\mu$ mol/l) y  $0.04 \pm 0.40$  mg/dl ( $3.5 \pm 35.4$   $\mu$ mol/l), respectivamente.

Los cambios en los niveles de potasio fueron de  $0.16 \pm 0.21$  mmol/l con eplerenona y de  $0.04 \pm 1.16$  mmol/l con placebo ( $p = 0.001$ ). Al final del estudio, los niveles habían aumentado desde el inicio en  $0.16 \pm 0.56$  mmol/l y en  $0.05 \pm 0.53$  mmol/l, respectivamente ( $p < 0.001$  en ambos casos).

Se detectó una potasemia  $> 5.5$  mmol/l en 158 de los 1 336 pacientes (11.8%) tratados con eplerenona y en 96 de los 1 340 (7.2%) que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). Se identificaron niveles  $> 6$  mmol/l en 33 (2.5%) y 25 (1.9%) pacientes, respectivamente ( $p = 0.29$ ); niveles  $< 4$  mmol/l, en 519 (38.8%) y en 648 (48.6%) ( $p < 0.001$ ); y niveles  $< 3.5$  mmol/l en 100 (7.5%) y en 148 (11%) ( $p = 0.002$ ).

Se vio un mayor descenso de la presión arterial sistólica en los tratados con eplerenona, en un promedio de  $2.5 \pm 17.9$  mm Hg, respecto de la reducción con placebo, de  $0.3 \pm 17.2$  mm Hg ( $p = 0.001$ ). No hubo otras diferencias clínicamente significativas.

Con el agregado de eplerenona al tratamiento recomendado para la IC sistólica en pacientes con síntomas leves (clase funcional II de la NYHA), la frecuencia del criterio de valoración principal combinado de muerte por causas CV o internación por IC, fue de 18.3% respecto de un 25.9% con placebo. El efecto fue congruente en los distintos subgrupos de pacientes. También se redujeron las tasas de muerte o internación por cualquier causa.

Se sabe que la activación de los receptores de mineralocorticoides, tanto por aldosterona como por cortisol es importante en la fisiopatología de la IC; esos receptores están sobreexpresados en el corazón insuficiente. Los pacientes con IC, incluso leve, presentan niveles elevados de aldosterona y cortisol que no se reducen con la administración de IECA, ARA II y BB.

En modelos experimentales, la activación del receptor de mineralocorticoides promueve la fibrosis cardíaca. Tanto en pacientes con IC como en aquellos con IAM, los antagonistas de estos receptores reducen el recambio de la matriz extracelular, lo que se refleja en los niveles séricos de los biomarcadores del colágeno. Diversos estudios sugieren que los

antagonistas de los receptores de mineralocorticoides afectan otros mecanismos importantes involucrados en la progresión de la IC.

Como era de esperar, en este trabajo se observaron aumentos en los niveles plasmáticos de potasio en los tratados con eplerenona, lo que respalda la necesidad de controles regulares de este parámetro para los ajustes de la dosis. Para minimizar el riesgo, se excluyeron los pacientes con niveles iniciales  $> 5$  mmol/l y TFGe  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

El riesgo de hipopotasemia, en cambio, fue mucho menor con eplerenona que con placebo; la importancia de este hecho es que niveles  $< 4$  mmol/l se asocian con mayor riesgo de muerte por cualquier causa en los pacientes con IC sistólica.

Como limitaciones del trabajo, los autores señalan que los resultados podrían no ser aplicables a toda la población de pacientes con IC sistólica ya que los participantes tenían también otros factores de riesgo CV (edad  $> 55$  años, FE  $\leq 30\%$  e internación reciente por motivos CV). La interrupción prematura del estudio pudo provocar la sobreestimación de los efectos del tratamiento, pero los resultados son congruentes con los del RALES.

Como conclusión, el estudio demuestra que el agregado de eplerenona al tratamiento recomendado para la IC sistólica en pacientes con síntomas leves reduce las tasas de mortalidad por causas CV y de internación por IC. Hubo reducciones semejantes en las tasas de mortalidad por cualquier causa y de internación por cualquier causa.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122785](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122785)

## 12 - Advierten sobre las Diferencias en la Precisión de la Angiotomografía Coronaria Computarizada

Chow B, Freeman M, Freeman R y colaboradores

Archives of Internal Medicine 171(11):1021-1029, Jun 2011

La angiotomografía coronaria computarizada (TCC) ha sido aceptada en forma rápida como método diagnóstico de la enfermedad coronaria (EC), lo que fue demostrado en distintos trabajos efectuados en una sola institución. Los ensayos multicéntricos no resultaron concluyentes y si bien los resultados iniciales fueron promisorios podrían tener un sesgo que no les permite reflejar lo que sucede en la práctica diaria. El objetivo de este trabajo consistió en realizar una evaluación de la precisión diagnóstica de la TCC frente a la coronariografía convencional (CCG) en los pacientes con probabilidades de tener una EC de etiología obstructiva, en el marco de la práctica diaria.

Los autores llevaron a cabo un trabajo prospectivo en cuatro hospitales universitarios de Canadá. Se reclutaron pacientes con indicación de CCG que fueron separados en dos grupos: uno incluyó los casos de valvulopatías, cardiopatías congénitas, miocardiopatías o enfermedad aórtica. El otro grupo estuvo integrado por pacientes sintomáticos con una probabilidad entre el 10% y el 90% de tener una EC, la que fue calculada a partir de la edad, los síntomas y los estudios previos disponibles. Fueron excluidos quienes tenían una probabilidad mayor del 90% de tener una EC, quienes tenían EC demostrada por estudios previos, antecedentes de procedimientos de revascularización, insuficiencia renal, edad  $< 18$  años, embarazadas o en etapa de lactancia, alergia al contraste, arritmias no controladas, fibrilación auricular crónica

o eran incapaces de mantener una apnea de 20 segundos, también se excluyó a quienes se les había realizado una TCC más allá de los 10 días de la CCG. A todos los participantes se les administró metoprolol o diltiazem para lograr una frecuencia cardíaca  $\leq 65$  lpm y, de no haber contraindicaciones, nitroglicerina sublingual. Las imágenes contrastadas se obtuvieron mediante el uso de contraste intravenoso trifásico con un ritmo de infusión adecuado a cada sujeto y a la duración del estudio, entre 4 y 6 ml/s. Luego recibieron un bolo de 50 ml de solución fisiológica. La imagen del sistema coronario se obtuvo mediante la reconstrucción de la etapa del mínimo movimiento cardíaco.

Cada estudio fue analizado por dos observadores independientes y las discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer observador. El calibre de las coronarias se determinó en las imágenes obtenidas en el plano axial.

La obstrucción fue calificada mediante un sistema de cuatro grados: normal, leve ( $< 50\%$ ), moderada ( $50\%$  a  $69\%$ ), y grave ( $\geq 70\%$ ). Asimismo, se consideró como pacientes con EC de alto riesgo a quienes tenían estenosis del tronco principal de la coronaria izquierda, compromiso grave de 3 vasos o de 2 vasos si uno de ellos era la descendente anterior izquierda. Los pacientes con EC moderada, fueron categorizados de acuerdo con la cantidad de vasos comprometidos. La CCG se efectuó sobre los lineamientos de los protocolos establecidos. El análisis estadístico se hizo con las pruebas de Wilcoxon y Fischer. Se empleó un modelo de regresión logística múltiple de factores predictivos para los resultados falsos positivos o falsos negativos.

La población final del ensayo estuvo integrada por 169 participantes cuya media de edad fue de  $61 \pm 10.4$  años y un 52.6% pertenecía al sexo masculino. La probabilidad de padecer EC fue de  $46.8 \pm 29.4\%$ . Cincuenta y dos personas formaron parte del grupo 1, y el resto, del grupo 2. Se determinó la exposición media a la radiación para la TCC ( $18.6 \pm 6.4$  mSv) y la CCG ( $11.0 \pm 6.8$  mSv). La prevalencia global de EC fue de 53%, 21% para el grupo 1 y significativamente mayor para el grupo 2 (61%). La TCC tuvo una sensibilidad de 81.3% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 71.0%-89.1%), una especificidad de 93.3% (IC 95%: 85.9%-97.5%), un valor predictivo positivo de 91.6% (IC 95%: 82.5%-96.8%), y un valor predictivo negativo de 84.7% (IC 95%: 76.0%-91.2%). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Si bien cuando se evaluó el umbral de diagnóstico para EC la sensibilidad fue menor, no hubo diferencias significativas cuando se efectuó un análisis de cada vaso. Hubo un buen grado de concordancia entre la TCC y la CCG para determinar la gravedad de las lesiones.

En el análisis univariado, la probabilidad de tener EC previa al estudio y la presencia de calcificaciones coronarias se correlacionó con la posibilidad de tener falsos resultados con la TCC. Sin embargo, en uno de los centros esta probabilidad fue significativamente menor. En el análisis multivariado, el centro donde se hizo la TCC se comportó como un factor predictivo de falsos resultados y cuando esta variable fue excluida, la probabilidad previa al ensayo se transformó nuevamente en un factor predictivo. Hubo una variabilidad diagnóstica estadísticamente significativa entre los distintos centros, lo que se observó en la sensibilidad (intervalo entre 50% y 93.2%) y en el valor predictivo negativo (42.9% a 94.7%) como también en la probabilidad previa al estudio, la prevalencia de la EC, de tabaquismo y la velocidad de infusión. La variabilidad entre los observadores no explicaría las discrepancias diagnósticas entre ambos métodos.

Los investigadores establecen que si bien la TCC tiene una buena eficacia diagnóstica. Su realización en la práctica diaria reduce su sensibilidad y el valor predictivo negativo. Esto concuerda con lo hallado en los ensayos efectuados en una

sola institución, como también con el hecho de que al ampliar las indicaciones de un estudio, sus parámetros de especificidad y sensibilidad suelen resultar comprometidos. Esto fue demostrado mediante el análisis multivariado en el que se encontró que uno de los centros tenía una menor incidencia de resultados falsos y cuando los resultados falsos de otros centros fueron evaluados en el primero, se identificaron 5 casos de EC obstructiva cuando inicialmente había sido calificada como no significativa. Asimismo, agregan que empelando la TCC y la CCG hubo cambios en la sensibilidad y la especificidad diagnóstica. Si bien este trabajo no fue desarrollado para establecer comparaciones estadísticas entre los diferentes centros, los autores creen que las discrepancias se podrían atribuir a las características de los pacientes evaluados.

Los resultados de ambos métodos fueron influidos por la baja probabilidad previa al ensayo de los participantes que fueron evaluados en el centro 1 como también por la mayor velocidad de infusión empleada. Sugieren que la TCC debería ser realizada por un equipo especializado en esta técnica para obtener resultados óptimos. Sin embargo, destacan que los resultados sobre la precisión diagnóstica no proceden de un único servicio y que dependen de factores propios de cada centro. Los resultados iniciales con la TCC no pueden ser trasladados de modo uniforme a todas las instituciones.

Los investigadores destacan que el ensayo se efectuó con diferentes proveedores del sistema de TCC y que no se centralizó la interpretación de los ensayos en un único centro con el objeto de sobreestimar el valor diagnóstico de este método, ya que consideraron más importante valorarlo en un contexto similar a la práctica diaria. Este trabajo pudo potenciar la variabilidad entre los observadores, sin embargo, el hecho de que los estudios fueron interpretados por dos profesionales independientes podría mejorar la precisión. La amplitud para incluir pacientes de mayor edad o con calcificaciones podría haber generado un sesgo con una tendencia a una menor eficacia diagnóstica. A diferencia de otros trabajos, no se efectuó una valoración cuantitativa de la angiografía coronaria, lo que podría haber incrementado las discrepancias entre los observadores y entre la TCC y la CCG. Las imágenes fueron evaluadas con el intento de diagnosticar, sin excluir los segmentos no evaluables. Los autores aclaran que hallaron una menor sensibilidad con respecto a otros ensayos, pero que las características operativas del método aun resultan comparables con las encontradas en otros trabajos sobre métodos no invasivos.

Los investigadores advierten las limitaciones de este trabajo. En primer lugar que no se restringieron a un único proveedor del sistema de TCC. En segundo lugar, que el 60% de los pacientes fueron evaluados en un determinado centro, lo que pudo haber generado un sesgo beneficioso para los resultados de la precisión diagnóstica. Además, las diferencias observadas en entre los distintos servicios participantes podrían reflejar en forma más fidedigna la práctica diaria. No obstante, esto destaca la necesidad de asegurar la calidad de la TCC. También consideran que resulta necesario disminuir la exposición a la radiación a niveles inferiores a los requeridos para efectuar una CCG. Los autores recomiendan adoptar la TCC con precaución debido a que existen diferencias entre el desempeño del método en los distintos centros, por lo que se requiere desarrollar protocolos de referencia para la obtención de las imágenes y su interpretación.

Los autores concluyen que la TCC tendría una buena precisión diagnóstica en comparación con la CCG. No obstante, hallaron una variabilidad significativa entre los distintos centros.

## Contacto Directo

### con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

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

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

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

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

### con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Estenosis Aórtica. Generalidades...	• Dr. J. Allin. Agüero 1510 7° A, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1425, Argentina.
1	Resultados de la Colocación de Stent...	• Dr. F. W. Wang. Cardiac Center, Creighton University, NE 68131, Omaha, Nebraska, EE.UU.
2	Mirar Televisión y Riesgo de Diabetes...	• Dr. A. Grøntved. University of Southern Denmark, Institute of Sport Science and Clinical Biomechanics, Department of Exercise Epidemiology, Center of Research in Childhood Health, Odense, Dinamarca
3	Reducción de Eventos Cardiovasculares...	• Dra. J. Hsia. AstraZeneca, 15437, Wilmington, Delaware, EE.UU.
4	Fondaparinux para el Tratamiento...	• Dr. H. Decousus. Service de Médecine et Thérapeutique, Hôpital Nord, CHU Saint-Etienne, 42055, Saint Etienne, Francia
5	Repercusión de la Duración del Complejo...	• Dr. I. Sipahi. Harrington-McLaughlin Heart & Vascular Institute, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, OH 44106, Cleveland, Ohio, EE.UU.
6	Objetivos de Presión Arterial en Pacientes...	• Dr. S. Bangalore. New York University School of Medicine, Leon H. Charney Division of Cardiology, NY 10016, Nueva York, EE.UU.
7	Importancia de la Evaluación...	• Dr. D. Corrado. Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Science, University of Padua Medical School, 35121, Padua, Italia
8	Estudian la Supervivencia de Pacientes...	• Dr. M. L. Maciejewski. Durham VA Medical Center, Center for Health Services Research in Primary Care, NC 27705, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.
9	Analizan los Resultados del Tratamiento...	• Dr. R. J. Goldberg. Department of Quantitative Health Sciences, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, EE.UU.
10	Elección entre Intervención Coronaria...	• Dr. F. Fath-Ordoubadi. Manchester Heart Centre, Manchester Royal Infirmary, M13 9WL, Manchester, Reino Unido
11	Los Beneficios de la Eplerenona...	• Dr. F. Zannad. Clinical Investigation Center, INSERM, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, F-54500, Nancy, Francia
12	Advierten sobre las Diferencias...	• Dr. B. J. W. Chow. Department of Radiology and Department of Medicine, University of Ottawa and Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canadá

# Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Señale cuál de los siguientes factores fue determinante en la aparición de un accidente cerebrovascular tras la realización de un procedimiento de revascularización.	A) El sexo. B) La edad. C) El tiempo de evolución de la estenosis. D) La presencia de síntomas previos a la intervención.
2	¿Cuáles son las consecuencias de mirar televisión muchas horas por día?	A) Se asocia con un aumento del riesgo de diabetes tipo 2. B) Se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal. C) Se asocia con un aumento de la mortalidad por cualquier causa. D) Todas ellas.
3	Las alteraciones que se han descrito relacionadas con niveles de colesterol inadecuados son:	A) Alteración de la producción de serotonina y de hormonas esteroideas. B) Alteración en el transporte de vitaminas. C) Trastornos neuropsiquiátricos. D) Todas son correctas.
4	¿Cuáles de las siguientes características son más frecuentes en los pacientes con trombosis venosa superficial?	A) La obesidad. B) El sexo femenino. C) La presencia de venas varicosas. D) Todas son correctas.
5	¿Sobre la base de cuál de estos parámetros podrían demostrarse beneficios de la terapia de resincronización cardíaca en sujetos con insuficiencia cardíaca y un QRS menor de 150 ms?	A) En estudios de hemodinamia. B) En evaluaciones por ecocardiografía. C) En protocolos de pruebas cardiometabólicas. D) Ninguna es correcta.
6	¿Cuál de los siguientes riesgos puede verse disminuido en mayor medida con el logro de valores de presión arterial sistólica por debajo de 130 mm Hg en pacientes con diabetes tipo 2?	A) El riesgo de infarto de miocardio. B) El riesgo de retinopatía. C) El riesgo de accidente cerebrovascular. D) El riesgo de nefropatía.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	La presencia de síntomas previos a la intervención.	La incidencia de ictus fue independiente de la edad de las personas, mientras que la presencia de síntomas fue el factor de riesgo más importante. En los individuos asintomáticos no hubo diferencias en la incidencia de ictus posteriores al procedimiento, lo que representa a la mayor parte de los sujetos con estenosis carotídea de la comunidad.	D
2	Todas ellas.	Los individuos que miran televisión muchas horas por día tienen un riesgo considerablemente mayor de diabetes tipo 2, de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal y de mortalidad global.	D
3	Todas son correctas.	Si bien el tratamiento con estatinas es eficaz para disminuir los niveles de colesterol, la reducción excesiva podría causar eventos adversos. Niveles de colesterol inadecuados pueden afectar la producción de serotonina y de hormonas esteroideas, el transporte de vitaminas y producir otras alteraciones como trastornos neuropsiquiátricos o cáncer.	D
4	Todas son correctas.	Las características señaladas se observan con más frecuencia en los pacientes que se presentan con trombosis venosa superficial.	D
5	Ninguna es correcta.	La ausencia de beneficios de la terapia de resincronización cardíaca en individuos con complejos QRS < 150 ms ha sido descrita en distintos ensayos previos, tanto en estudios de hemodinamia o ecocardiografía como en protocolos de pruebas cardiometabólicas de esfuerzo y análisis de la calidad de vida.	D
6	El riesgo de accidente cerebrovascular.	El riesgo de accidente cerebrovascular en esta población puede disminuir con un control más estricto de la presión arterial, pero no el de las demás complicaciones. Por ello en general se recomienda alcanzar valores entre 130 y 135 mm Hg.	C