

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Cardiología**

Vol. 18, Nº 5, junio 2012

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....1

### Artículos distinguidos

- A - Marcapasos Definitivo en Pacientes con Cardiopatía Chagásica: Comparación con Pacientes con Enfermedad Coronaria  
Adrián Baranchuk, SIIC ..... 2

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

- 1 - Seguridad de los Procedimientos de Pesquisa con Detectores Manuales de Metales en Pacientes con Dispositivos Implantados de Control del Ritmo Cardíaco  
Jilek C  
Annals of Internal Medicine  
155(9):587-592, Nov 2011 ..... 6
- 2 - El Abordaje de la Miocarditis  
Schultheiss H, Kühl U, Cooper L  
European Heart Journal  
32(21):2616-2625, Nov 2011 ..... 7
- 3 - Estudio Prospectivo de la Historia Natural de la Aterosclerosis Coronaria  
Stone G, Maehara A, Lansky A  
New England Journal of Medicine  
364(3):226-235, Ene 2011 ..... 9
- 4 - Tratamiento Basado en Candesartán y Riesgo de Cáncer en Pacientes con Hipertensión Sistémica (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Substudy)  
Sugiura R, Ogawa H, Hagiwara N  
American Journal of Cardiology  
109(4):576-580, Feb 2012 ..... 10
- 5 - El Carvedilol Reduce el Estrés Oxidativo en la Miocardiopatía Chagásica Crónica  
Budni P, Pedrosa R, Filho D  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
98(3):218-224, Mar 2012 ..... 11
- 6 - Asociaciones entre la Renina Plasmática y la Mortalidad Cardiovascular, la Muerte Súbita Cardíaca y la Muerte por Insuficiencia Cardíaca a los 10 Años  
Tomaschitz A, Pilz S, März W y col.  
European Heart Journal  
32(21):2642-2649, Nov 2011 ..... 13
- 7 - Eficacia y Seguridad de la Enoxaparina frente a la Heparina no Fraccionada durante la Angioplastia Coronaria: Revisión Sistemática y Metanálisis  
Silvain J, Beygui F, Montalescot G  
BMJ 344, Feb 2012 ..... 15

### Novedades seleccionadas

- 8 - El Efecto de las Derivaciones hacia otros Centros en la Supervivencia de los Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio  
Shen Y, Hsia R  
JAMA, Sep 2011 ..... 18
- 9 - Determinan la Eficacia y la Seguridad del Tratamiento Combinado con Simvastatina más Ezetimibe en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica  
Baigent C, Landray M, Collins R y col.  
Lancet, Jun 2011 ..... 19
- 10 - Evalúan la Relación entre Distintas Terapias Farmacológicas Antitabáquicas y el Riesgo de Conducta Suicida y Depresión  
Moore T, Furberg C, Singh S y col.  
PLoS One 6(11) 2011 ..... 21
- 11 - La Presencia de Insuficiencia Mitral Significativa Permite Predecir la Capacidad de Ejercicio de los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Sistólica  
Trivi M, Thierer J, Ronderos R y col.  
Revista Española de Cardiología, Sep 2011 ..... 22

- Más Novedades seleccionadas.....23-25  
Contacto directo.....27  
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....28

### Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	6
Anatomía Patológica.....	2
Atención Primaria.....	1, 2, 4, 9, 12
Bioquímica.....	2, 5, 6, 9
Cirugía.....	1, 3, 7
Cuidados Intensivos.....	A, 2, 3, 6, 9, 13
Diabetología.....	6, 9
Diagnóstico por Imágenes.....	3, 6, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 5, 6, 9
Emergentología.....	13
Endocrinología y Metabolismo.....	6, 9
Epidemiología.....	A, 4, 6, 9
Farmacología.....	4-7, 9, 10, 12
Geriatría.....	1, 4, 6, 7, 9, 11-13
Hematología.....	7, 12
Infectología.....	A, 5
Inmunología.....	2
Medicina Familiar.....	1, 4, 12
Medicina Farmacéutica.....	4-6, 9, 12
Medicina Interna.....	A, 1-4, 6-9, 11-13
Nefrología y Medio Interno.....	6, 9
Neurología.....	9, 12
Oncología.....	4
Pediatría.....	2
Salud Mental.....	10
Salud Pública.....	1, 4, 8, 13
Toxicología.....	10
Trasplantes.....	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 Druet, 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<sup>1</sup>, 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 Valentinuuzzi, 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 Vintrol  
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 conceptos  
vertidos en esta publicación pertenecen a los autores y no  
necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones de  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Trabajos Distinguidos/  
Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y  
procedimientos internacionales 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

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

**Marcelo Trivi**

### Comité de expertos

(en actualización)

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

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

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

## 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 - Marcapasos Definitivo en Pacientes con Cardiopatía Chagásica: Comparación con Pacientes con Enfermedad Coronaria



Adrián Baranchuk

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** MD, Heart Rhythm Service, Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/11d28004a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/11d28004a.htm)

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

#### Abstract

*In most Latin American countries, Chagas' disease is an endemic disease while ischemic cardiomyopathy remains the first cause of cardiac disease. Both entities coexist leading to a unique biological and epidemiological model. Both diseases are progressive and may require the implant of a definitive pacemaker. The aim of this study was to compare the causes that lead to an implant, the technical aspects of implants and the long term evolution of patients referred for pacemaker implantation having chagasic cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy.*

#### Resumen

En la mayoría de los países de Latinoamérica, la enfermedad de Chagas es endémica y la miocardiopatía isquémica es la primera causa de afección cardíaca. Ambas entidades conviven generando un modelo biológico y epidemiológico único, y al ser enfermedades de evolución crónica, por diversos motivos pueden requerir el implante de un marcapasos definitivo. El objetivo del presente trabajo fue comparar los motivos de implante, detalles técnicos y evolución de pacientes referidos para tratamiento con marcapasos definitivo y portadores de miocardiopatía chagásica o miocardiopatía isquémica.

#### Introducción

La enfermedad de Chagas es una enfermedad endémica en la mayoría de los países de Latinoamérica, con alrededor de 18 millones de personas infectadas y más de 100 millones en riesgo de infección. En la Argentina, la prevalencia estimada de esta enfermedad es cercana al 6%.<sup>1,2</sup> Alrededor de un 30% de los pacientes con enfermedad de Chagas presentarán afección miocárdica.

La miocardiopatía chagásica crónica (MChC) se caracteriza por el desarrollo de una miocarditis crónica fibrosante, la cual es responsable de la alteración de la función contráctil miocárdica y del compromiso del sistema eléctrico de conducción (SEC).<sup>3-7</sup>

La miocardiopatía isquémica (MCI) es la primera causa de disfunción cardíaca en la población latinoamericana, lo que genera un modelo biológico y epidemiológico único donde conviven ambas enfermedades, las cuales, durante su evolución, pueden requerir el implante de un marcapasos

definitivo (MCD). Sin embargo, no se han informado de manera sistemática las similitudes y diferencias entre ambas patologías en cuanto al tratamiento con MCD se refiere.

El objetivo del presente trabajo fue comparar los motivos de implante, detalles técnicos y evolución, de pacientes referidos para tratamiento con MCD portadores de MChC o MCI.

#### Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, que incluyó pacientes consecutivos portadores de MChC o MCI, a quienes se les realizó implante de MCD entre enero de 2007 y enero de 2010.

#### Pacientes

Se definió la presencia de MChC (Grupo 1) por el antecedente epidemiológico asociado con resultado reactivo en al menos dos pruebas serológicas para enfermedad de Chagas (inmunofluorescencia indirecta, hemoaglutinación o ensayo inmunoenzimático en fase sólida - ELISA).

Se definió la presencia de MCI (Grupo 2) por antecedente de infarto miocárdico, angina estable o inestable, revascularización coronaria, demostración de isquemia

Participaron en la investigación: M. Arce, F. Femenia, M. Arrieta, Hospital Español de Mendoza, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina; W. Uribe, M. Duque, Universidad CES, Medellín, Colombia

mediante pruebas de perfusión miocárdica o enfermedad coronaria demostrada por coronariografía.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados y se incluyeron las siguientes variables: factores de riesgo cardiovascular, causa que motivó el implante del MCD, presencia de trastornos de conducción intraventricular, duración del complejo QRS basal, trastorno de conducción auriculoventricular, tipo de dispositivo implantado (unicameral o bicameral), síntomas, antecedente de insuficiencia cardíaca, características técnicas durante el implante y seguimiento (umbral de estimulación, sentido e impedancia auricular y ventricular, respectivamente).

Se excluyeron los pacientes pediátricos, aquellos de los que no se encontró toda la información necesaria y los que requirieron el implante de un cardiodesfibrilador, resincronizador o ambos.

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 11.0 para Windows, se realizó la comparación de las variables no paramétricas a través de tablas de contingencia utilizando la prueba de *chi* al cuadrado y las variables paramétricas mediante la prueba de la *t* de Student para muestras independientes. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se incluyeron 132 pacientes, apareados 1:1. Los pacientes del grupo 1 fueron más jóvenes ( $68 \pm 11$  vs.  $75 \pm 7$  años,  $p = 0.0001$ ) y más frecuentemente de sexo masculino (77% vs. 63%,  $p = 0.05$ ). Los antecedentes clínicos y los síntomas que motivaron la hospitalización o consulta de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

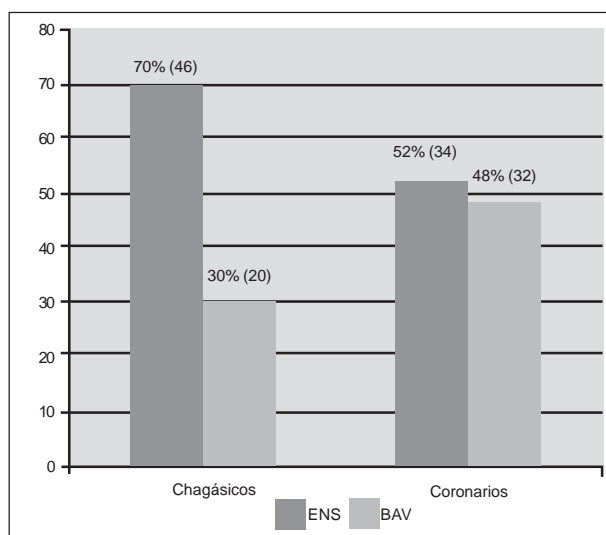
**Tabla 1.** Características clínicas.

Antecedentes	Chagásicos (n) %	Coronarios (n) %	p
HTA	(36) 54%	(48) 73%	0.018
DLP	(13) 16.6%	(24) 36.3%	0.02
DM	(6) 9%	(21) 31.8%	0.001
Tabaquismo	(6) 9%	(9) 13.6%	0.38
FA	(27) 40%	(21) 31.8%	0.02
MCD/ICC	(13) 16.6%	(12) 18.1%	0.51
<b>Síntomas</b>			
Presíncope	(14) 21.2%	(7) 10.6%	0.08
Síncope	(14) 21.2%	(24) 36.3%	0.03
Mareos	(26) 39.3%	(25) 37.8%	0.55
Disnea	(26) 39.3%	(19) 28.7%	0.21
Cansancio	(32) 48.4%	(21) 31.3%	0.05

DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca; MCD: miocardiopatía dilatada.

En el grupo 1, la enfermedad del nodo sinusal (ENS) fue la causa más frecuente de indicación de implante de MCD, en comparación con el bloqueo auriculoventricular (BAV) (70% vs. 30%;  $p = 0.05$ ), esta diferencia es estadísticamente más significativa que en el grupo de pacientes coronarios (52% vs. 48%;  $p = 0.03$ ). Al comparar ambos grupos observamos que la ENS fue más prevalente en los pacientes chagásicos (70% vs. 52%;  $p = 0.03$ ) pero con menor incidencia de BAV (30% vs. 48%;  $p = 0.04$ ) (Figura 1).

No hubo diferencias en relación con la fracción de eyección ( $53,7 \pm 15$  vs.  $53,3 \pm 9$ ;  $p = \text{NS}$ ) así como en la duración del complejo QRS basal de los pacientes de ambos grupos y que no presentaban trastorno de conducción intraventricular ( $117 \pm 32$  ms vs.  $109 \pm 32$  ms;  $p = \text{NS}$ ). El bloqueo completo de rama derecha (BCRD) fue más frecuente en el grupo 1 (33.3%



**Figura 1.** Indicaciones de implante de marcapasos. BAV: bloqueo auriculoventricular; ENS: enfermedad del nodo sinusal. En la categoría BAV se incluyen BAV 2° tipo Mobitz II, BAV 2:1, BAV de alto grado y BAV completo.

**Tabla 2.** Parámetros técnicos durante el implante de marcapasos definitivo.

Parámetro	Chagásicos media (DE)	Coronarios media (DE)	p
Tiempo de implante (min)	$42 \pm 23$	$29 \pm 13$	0.007
Medida de onda R	$12.8 \pm 4.3$	$11.19 \pm 4.9$	0.007
Umbral VD (V)	$0.73 \pm 0.4$	$0.59 \pm 0.2$	0.04
Medida onda P	$4.5 \pm 2.4$	$3.3 \pm 0.6$	0.14
Umbral AD	$1.3 \pm 0.6$	$1.0 \pm 0.4$	0.02

vs. 6%,  $p = 0.0001$ ), mientras que el bloqueo completo de rama izquierda fue más frecuente en el grupo 2 (6% vs. 7.5%;  $p = \text{NS}$ ).

No hubo diferencias en cuanto al número de implantes de MCD unicamerales (77% vs. 78%;  $p = \text{NS}$ ). En el grupo 1, el tiempo promedio de implante fue más prolongado ( $42 \pm 23$  vs.  $29 \pm 13$  min;  $p = 0.007$ ) con un mayor umbral agudo de estimulación auricular ( $1.3 \pm 0.6$  vs.  $1.0 \pm 0.4$  V;  $p = 0.02$ ) y ventricular ( $0.73 \pm 0.4$  vs.  $0.59 \pm 0.2$  V;  $p = 0.04$ ) (Tabla 2).

### Seguimiento

El seguimiento de los pacientes fue de  $33,3 \pm 10,6$  (12-44) meses. El grupo de pacientes chagásicos presentó mayor incidencia de fibrilación auricular durante el seguimiento (40% vs. 32%;  $p = 0.005$ ). En el grupo 1 se observó una tendencia no significativa a mayor desplazamiento del electrodo ventricular (6% vs. 3%;  $p = \text{NS}$ ). Un 3% de los pacientes del grupo 1 y un 1% del grupo 2 ( $p = \text{NS}$ ) presentaron síndrome de marcapasos. En todos estos casos, los pacientes eran portadores de MCD unicamerales, realizándose el recambio por un marcapasos secuencial en 12 pacientes del grupo 1 y en 5 del grupo 2. No se detectó mortalidad en este grupo de pacientes durante el seguimiento realizado.

### Discusión

En el presente informe se observó que los pacientes chagásicos fueron más jóvenes que los coronarios. Esto no resultó sorprendente y probablemente se relacione con la primoinfección de la enfermedad, la que acontece en edades tempranas,<sup>8</sup> por lo que el daño estructural miocárdico y las

manifestaciones clínicas aparecen de manera más temprana.

Entre los factores de riesgo cardiovascular observamos que la presencia de hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo se encontraron más frecuentemente en el grupo de pacientes coronarios. Esto también nos resultó familiar, dado que estos son factores de riesgo bien reconocidos de dicha enfermedad.

Sólo un 16% de los pacientes con MChC, presentaron miocardiopatía dilatada con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, asociada con afección del SEC.

### **Arritmias y trastornos de conducción**

El grupo de pacientes chagásicos presentó mayor incidencia de fibrilación auricular (40% vs. 32%), la cual, de acuerdo con comunicaciones previas, se asocia con una mayor morbimortalidad y necesidad de implante de marcapasos definitivo a largo plazo, dada la alta prevalencia de enfermedad del nódulo sinusal (ENS).<sup>11,12</sup>

Nuestros hallazgos son similares a los informados por Parada y col.,<sup>9</sup> quienes compararon pacientes chagásicos con pacientes portadores de miocardiopatía dilatada de origen no chagásico (miocardiopatía dilatada idiopática). No incluyeron en este análisis pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, sin embargo demostraron mayor incidencia de FA en los pacientes con MChC (46% vs. 32%). A diferencia de nuestra serie, los pacientes analizados por este grupo presentaron mayor daño cardíaco estructural, probablemente relacionado con el criterio de selección e inclusión de los pacientes, ya que estudiaron una población más enferma que la informada por nosotros. Otro hallazgo de interés, aunque no estadísticamente significativo, fue que la duración del complejo QRS basal en los pacientes chagásicos y que no presentaban trastorno de conducción intraventricular fue mayor que en los coronarios, lo que hipotéticamente se relacionaría con el proceso fibrótico miocárdico y el consecuente daño de las fibras de Purkinje producida por la parasitosis, la que se manifiesta en forma difusa afectando amplias zonas del miocardio.<sup>3,4,6</sup> Este compromiso deriva en un enlentecimiento en la conducción intraventricular, que podría ser la manifestación inicial de trastornos de conducción más graves. Por otro lado, en este grupo de pacientes, la presencia de BCRD fue significativamente mayor, lo cual se considera como un hallazgo patognomónico de la enfermedad de Chagas, especialmente cuando se asocia con compromiso del fascículo anterosuperior de la rama izquierda.<sup>9</sup>

### **Motivo de implante de MCD y parámetros técnicos**

Encontramos una mayor prevalencia de ENS en los pacientes chagásicos (70% vs. 57%;  $p = 0.05$ ). Este hallazgo fue previamente observado<sup>13</sup> y se relacionó con el proceso

inflamatorio y fibrótico del nodo sinusal asociado con el compromiso microvascular y macrovascular de la arteria del nodo.<sup>14,15</sup> Carrasco y col.<sup>16</sup> encontraron que el 45% de sus pacientes presentaban ENS, la cual fue la indicación más frecuente de implante de MCD.

En relación con los parámetros técnicos, en nuestro trabajo el grupo de pacientes chagásicos presentó mayores umbrales de estimulación auricular y ventricular, lo que también se relacionaría con el proceso fibrótico difuso. Sin embargo, la diferencia entre los valores medios en ambos grupos no fue significativa, similar a lo informado previamente,<sup>17,18</sup> por lo que creemos que no sería necesario implementar medidas adicionales dado que en ningún caso hubo valores patológicamente elevados que impidieran el normal funcionamiento de los dispositivos.

El tiempo de implante fue mayor en el grupo de pacientes chagásicos; esto no es sorprendente, ya que podría relacionarse con una mayor dificultad para obtener adecuados umbrales de estimulación auricular y ventricular, al existir mayores áreas de fibrosis miocárdica, por lo que se debieron reposicionar los electrodos en varias oportunidades. Otro factor que podría incrementar el tiempo de implante es que nuestro centro es un hospital terciario con cardiólogos en período de formación en técnicas electrofisiológicas, lo que habitualmente requiere procedimientos más largos.

### **Limitaciones**

La naturaleza retrospectiva del estudio puede introducir sesgos. Sin embargo, al tratarse de pacientes consecutivos, provenientes del mundo real, nuestras observaciones cobran interés científico. El número limitado de pacientes puede afectar algunos de los resultados comunicados en nuestro estudio. Sin embargo, hasta la fecha, éste es el primer trabajo que compara sistemáticamente el tratamiento con MCD en pacientes con MChC y MCI y que brinda la oportunidad de conocer el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

### **Conclusiones**

En el presente trabajo encontramos algunas diferencias claras entre los grupos analizados: los pacientes chagásicos son más jóvenes, presentan un predominio global de alteraciones del sistema eléctrico de conducción, con una clara predisposición a la aparición de enfermedad del nodo sinusal como indicación más frecuente de MCD. La incidencia de fibrilación auricular *de novo* fue significativamente mayor. El implante en pacientes chagásicos no presenta mayores dificultades que en pacientes coronarios, pero se reconoce una tendencia significativa a mayores umbrales de estimulación auricular y ventricular.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 24/1/2012

Segunda edición, ampliada y corregida: 14/5/2012

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

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

Consulte los números anteriores en

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

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Informes seleccionados

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

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

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Seguridad de los Procedimientos de Pesquisa con Detectores Manuales de Metales en Pacientes con Dispositivos Implantados de Control del Ritmo Cardíaco

Jilek C

Deutsches Herzzentrum München, Munich, Alemania

[Safety of Screening Procedures with Hand-Held Metal Detectors among Patients With Implanted Cardiac Rhythm Devices: A Cross-Sectional Analysis]

Annals of Internal Medicine 155(9):587-592, Nov 2011

*Los detectores manuales de metales no parecen afectar la función de los marcapasos y los cardiodesfibriladores implantados, por lo cual estos dispositivos de pesquisa podrían resultar seguros, si bien se requiere confirmación de los resultados.*

#### Introducción

Los marcapasos y los cardiodesfibriladores implantados (CDI) se emplean para el tratamiento de las arritmias. Se advierte que el funcionamiento de estos equipos puede alterarse por interferencias producidas por campos electromagnéticos (teléfonos celulares, reproductores de archivos de música, hornos de inducción, corrientes alternas de 50 a 60 Hz, entre otros). En el marco de la intensificación de las medidas de prevención de seguridad, se reconoce un mayor uso de detectores de metales, los cuales pueden inducir un campo magnético que podría interferir con los dispositivos cardiovasculares. En este sentido, suele recomendarse evitar la pesquisa con detectores de metales a los portadores de marcapasos o de CDI.

En estudios previos se ha demostrado que los detectores convencionales (en forma de portal) parecen seguros para estos pacientes. Sin embargo, en los protocolos de seguridad se indica que la detección de material metálico por parte de estos equipos debe ser sucedida por la pesquisa con detectores manuales, para la verificación y localización del objeto sospechoso. Se ha señalado que los detectores metálicos manuales podrían provocar alteraciones en el sensado de los marcapasos y los CDI, con la consecuente inhibición de la terapia de las bradiarritmias o de la descarga automática del tratamiento de una taquiarritmia.

Sobre la base de estos datos, el autor completó este estudio para la evaluación de estos dispositivos en individuos sometidos a detección de metales.

#### Pacientes y métodos

Se propuso participar en este estudio a los sujetos que concurrían a control por su marcapasos o CDI en dos centros situados en Alemania y Grecia. Se incluyeron individuos con dispositivos implantables, unicamerales o bicamerales y con equipos de resincronización cardíaca. Se excluyeron aquellos que rechazaron la invitación, así como los sujetos con anomalías del sensado auricular o ventricular, aquellos con una utilidad estimada de la batería inferior a los 3 meses o con una frecuencia cardíaca intrínseca superior a los 120 latidos/minuto.

Un total de 388 pacientes aceptaron formar parte del grupo de estudio. Se efectuó en todos los casos un control inicial convencional (evaluación de las baterías; examen de la función de sensado, ritmo, captura ventricular y umbral de sensibilidad; revisión del diagnóstico de arritmia). A continuación, se procedió a la detección de eventuales interferencias provocadas por dos detectores de metales manuales disponibles en Europa, programados a un nivel de máxima sensibilidad (3.82  $\mu$ T y 6.3  $\mu$ T de densidad de flujo electromagnético, según el modelo). La pesquisa incluyó la realización de un electrocardiograma continuo de 12 derivaciones en decúbito supino, con exposición a los dos detectores de metales por al menos 30 segundos, en un orden no aleatorizado. Durante la evaluación se pesquisaron potenciales anomalías electrocardiográficas (inhibición del ritmo, falla de captura, cambio inapropiado del modo), detección inapropiada de taquicardia y los registros de las señales internas de cada equipo, obtenidos mediante telemetría inalámbrica.

#### Resultados

La media de edad de los 388 pacientes se estimó en 66  $\pm$  15 años, con un predominio de varones (76%). En el hospital alemán participaron 162 sujetos con marcapasos y 155 individuos con CDI (incluidos 69 enfermos bajo terapia de resincronización cardíaca). En el hospital griego se evaluaron 47 pacientes con marcapasos y otros 24 con CDI, incluidos cuatro individuos con equipos de resincronización cardíaca.

Los 209 marcapasos correspondían a 165 equipos bicamerales, 41 dispositivos unicamerales y tres marcapasos biventriculares. Las indicaciones de colocación incluían bloqueo auriculoventricular (n = 94), disfunción del nodo sinusal (n = 59), bradiarritmias (n = 25), entre otros. La media de la sensibilidad programada al momento de la evaluación era de 0.5 mV o 2.6 mV para las derivaciones auriculares o ventriculares derechas, en orden respectivo. Estas derivaciones se hallaban programadas en modalidad bipolar en el 99% y 92% de los casos, en el mismo orden.

Los 179 individuos con CDI habían recibido equipos bicamerales (n = 44), unicamerales (n = 64) o biventriculares (n = 71), indicados para la prevención primaria (n = 115) o secundaria (n = 64) de la muerte súbita de causa cardíaca. La media de la sensibilidad programada de los equipos era de 0.3 mV y 0.5 mV para las derivaciones auriculares y ventriculares derechas, respectivamente. Estas derivaciones se encontraban programadas en modalidad bipolar en todos los casos.

De acuerdo con el experto, no se reconocieron anomalías electrocardiográficas, alteraciones en la función de los marcapasos o los CDI o reprogramación espontánea de los dispositivos durante la exposición a los detectores de metales o a continuación de este procedimiento.

#### Discusión

El investigador asegura que no se identificaron efectos adversos del uso de detectores manuales de metales sobre la función de los dispositivos cardíacos en esta cohorte conformada en dos centros médicos. Se señala que se aplicaron los campos magnéticos de mayor intensidad posible

de dos equipos de uso frecuente, con una exposición no menor de 30 segundos por cada evaluación. Asimismo, se cita que, en la evaluación en tiempo real de los trazados intracardíacos obtenidos por transmisión inalámbrica, no se reconocieron señales inducidas por los detectores de metales. Se advierte que no se aplicó telemetría convencional para la evaluación, dado que estos equipos inducen por sí mismos un campo magnético que puede resultar en interferencias en la comunicación.

El autor afirma que los resultados obtenidos son congruentes con estudios previos en los cuales se había expresado la ausencia de interferencias electromagnéticas ante la exposición de pacientes con dispositivos cardiovasculares en detectores de metales convencionales, los cuales provocan la generación de un campo magnético de mayor magnitud que los detectores manuales.

De este modo, se agrega que el riesgo de interferencias clínicamente significativa de los dispositivos cardíacos por parte de los detectores de metales parece poco probable. Esta falta de asociación, entre otras causas, podría deberse al reducido tiempo de exposición durante los controles habituales con detectores de metales, por un lado; y a la necesidad de una señal oscilatoria estable de 100 a 230 ciclos/minuto para la inducción de taquicardia ventricular en pacientes con CDI, por el otro.

Se reconoce que los resultados logrados no pueden considerarse definitivos, debido a la reducida cantidad de participantes y a las condiciones de evaluación en una habitación aislada, que difiere de las distintas interferencias que podrían registrarse en un aeropuerto. En este contexto, se hace énfasis en la necesidad de realizar nuevos estudios para sistematizar la evaluación de las interacciones entre los detectores de metales y los dispositivos cardíacos implantados.

## Conclusiones

Los detectores manuales de metales no parecen afectar la función de los marcapasos y los CDI, por lo cual estos dispositivos de pesquisa podrían resultar seguros, si bien se requiere confirmación de los resultados.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126446](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126446)

## 2 - El Abordaje de la Miocarditis

Schultheiss H, Kühl U, Cooper L

Charite Hospital, Berlin, Alemania

[The Management of Myocarditis]

European Heart Journal 32(21):2616-2625, Nov 2011

*Se presenta una revisión de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la miocarditis, así como de sus potenciales repercusiones con fines terapéuticos.*

### Etiología

Las causas de las miocarditis incluyen tanto agentes infecciosos como no infecciosos, si bien es frecuente que no se identifique la etiología subyacente. Además de organismos como bacterias, protozoarios, virus y hongos, se mencionan como causas de miocarditis algunos fármacos (por toxicidad directa o inducción de reacciones de hipersensibilidad), la infiltración por eosinófilos y las enfermedades granulomatosas, entre otras.

Los enterovirus se consideran la causa más común de miocarditis. Se admite que la mayor parte de las infecciones virales son asintomáticas u oligosintomáticas, por lo cual no se las reconoce como causa diferida de cardiopatías. Dados los cambios en las características epidemiológicas de los virus, así como las diferencias en su distribución geográfica, se observa una gran variabilidad en las manifestaciones de las cardiopatías virales, la cual es un obstáculo para completar el análisis diagnóstico y efectuar una identificación temprana de los pacientes afectados.

### Patogenia

La mayor parte de la información acerca de la fisiopatología de las cardiopatías virales y de las miocarditis autoinmunitarias posinfecciosas (MAPI) proviene de modelos con animales o en seres humanos a partir de la infección por enterovirus, como el virus Coxsackie B3. Estos agentes ingresan al hospedero a través de la vía respiratoria o el tubo digestivo y permanecen en el sistema reticuloendotelial, el cual actúa como un reservorio extracardíaco. Después de la internalización de estos virus, se efectúa la transcripción inversa de su contenido genético para dar lugar a la replicación viral. De acuerdo con los autores, se detectan efectos citolíticos sobre los miocardiocitos incluso antes de la presencia del infiltrado inflamatorio.

A diferencia de los enterovirus que actúan mediante la infección directa de los cardiomiocitos, otros agentes (eritrovirus, herpesvirus humano [HHV6] tipo 6A o 6B) infectan las células del endotelio vascular. Los eritrovirus de genotipo 1 (parvovirus B19 [PVB19]) pueden permanecer en la médula ósea después de la primoinfección en la infancia. El tropismo *in vivo* de este virus es regulado por diversas variables; si bien la infección persistente y la replicación pueden limitarse a las células progenitoras eritroides, se describe también compromiso de las células endoteliales. La infección de las células endoteliales se asocia con disfunción endotelial, la cual es un factor predictivo de progresión a largo plazo en la insuficiencia cardíaca crónica. Los mecanismos patogénicos por los cuales el PVB19 provoca lesión endotelial son complejos e incluyen citotoxicidad y transactivación de la interleuquina 6 y del factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Se ha descrito que, al menos parcialmente, las lesiones endoteliales producidas por el PVB19 son mediadas mediante interacciones directas entre el virus y la célula infectada.

Por otra parte, el HHV6 es un virus linfotrópico que también puede infectar las células endoteliales. Al igual que ocurre con otros virus herpéticos, el HHV6 se reactiva para originar presentaciones clínicas subagudas, en especial en pacientes con inmunodepresión o afecciones autoinmunitarias.

Tanto la miocarditis viral como las MAPI se presentan con diferentes fenotipos en función de las estructuras afectadas por el agente causal. Ante el compromiso del aparato contráctil (cardiomiocitos) o de la matriz y las células intersticiales, se verifica dilatación ventricular, insuficiencia cardíaca sistólica y progresión a la miocardiopatía dilatada, como sucede con los casos debidos a virus con efectos citolíticos. En cambio, la afección de las células endoteliales por otros virus compromete en forma indirecta la contractilidad miocárdica, con menos incidencia de disfunción sistólica y menor progresión a la insuficiencia cardíaca. Se advierte que la acción de los distintos virus con diferentes sitios de infección no sólo explica la evolución heterogénea de la cardiopatía viral, sino que puede determinar el pronóstico y la indicación o la respuesta al tratamiento.

Los investigadores agregan que el efecto citopático directo, la activación de la respuesta inmunitaria innata y adquirida y el remodelado cardíaco han sido vinculados con la patogenia de la miocarditis viral. La etapa inicial corresponde a la infección



de los cardiomiocitos, los fibroblastos o las células endoteliales. La lesión miocárdica aguda se debe ya sea a efectos líticos directos del virus o a la acción de la respuesta inmunitaria antiviral. Las citoquinas liberadas por los macrófagos y la activación de los linfocitos *natural killer* originan lesiones tempranas con disfunción del miocardio.

A continuación, la activación de la inmunidad específica mediada por linfocitos B y T, así como la producción de anticuerpos, dan lugar a una segunda fase de la eliminación de los patógenos. Las quimioquinas liberadas en esta fase son relevantes para la contención de la infección, pero pueden asociarse con expansión de la lesión tisular en aquellos casos en los que las células inflamatorias atraídas por su actividad liberan mediadores, como el factor de crecimiento transformante beta. Los linfocitos T cumplen un papel inhibitorio sobre la patogénesis de la miocarditis viral aguda, de acuerdo con lo informado en modelos experimentales con animales.

Por otra parte, la modulación negativa (una importante propiedad del sistema inmunitario en términos de evitar el daño tisular excesivo) se desencadena en forma rápida después de la eliminación exitosa de un patógeno. En ciertas circunstancias, agregan los autores, se verifica ya sea estimulación crónica del sistema inmunitario, dada la remoción incompleta de la infección viral, o bien autoinmunidad, como respuesta a las lesiones tisulares crónicas mediadas por el virus o el propio sistema inmunitario. Tanto la inflamación mediada por células como la mediada por anticuerpos se vinculan con la progresión de la lesión crónica del miocardio. Si la infección viral o el proceso autoinmunitario se han resuelto, la magnitud de lesión del tejido remanente determina la evolución futura de la enfermedad. Esta etapa de afección posinfecciosa se caracteriza por remodelado cardíaco, dilatación progresiva e insuficiencia cardíaca crónica.

La predisposición genética representa otro factor en algunos casos de miocarditis. Si bien se dispone de escasa información en seres humanos, se ha observado que la predisposición a las respuestas de citoquinas de tipo Th1, Th2 y Th17 incide sobre la magnitud y la duración de la infección viral.

En otro orden, la miocarditis autoinmunitaria no se vincula con un factor desencadenante como las infecciones virales, si bien estas afecciones infecciosas podrían amplificar la actividad de los autoanticuerpos y de linfocitos T autorreactivos. En modelos experimentales se ha observado que el sexo, los niveles hormonales y las características de la respuesta inmunitaria inicial generan repercusiones sobre la magnitud y la duración de la inflamación y de la miocarditis consecuente.

### Diagnóstico y pronóstico

La presentación clínica de la miocarditis aguda es variable e incluye desde formas subclínicas hasta la insuficiencia cardíaca fulminante. Las variantes pediátricas son más agresivas que en los adultos, mientras que en los varones se señala una peor evolución que en las mujeres.

Se describe un pródromo viral que suele preceder las manifestaciones de la miocarditis. La precordialgia se asemeja a la angina de pecho con cambios en el electrocardiograma (ECG) similares a los observados en la isquemia o la pericarditis. Se estima que la prevalencia de disnea, dolor torácico y arritmias en los pacientes con miocarditis es de 72%, 32% y 18%, en ese orden. La sensibilidad de los biomarcadores cardíacos varía en función del tiempo de evolución de los síntomas y de los umbrales mínimos utilizados. Los troponinas I

y T se elevan con más frecuencia que la fracción MB de la creatina quinasa, tanto en niños como en adultos con miocarditis. Se observa también elevación de marcadores no específicos, como la eritrosedimentación, la proteína C-reactiva y el recuento de leucocitos.

Los hallazgos más frecuentes en el ECG son los cambios no específicos de las ondas T, si bien en forma ocasional pueden observarse alteraciones similares a las informadas en un infarto de miocardio o en la pericarditis. Las taquiarritmias no son sostenidas ni inducen deterioro hemodinámico en los individuos con miocarditis.

El ecocardiograma es útil para excluir otras causas de insuficiencia cardíaca y para la identificación de trombos ventriculares; no se define un patrón ecocardiográfico específico para la miocarditis. Asimismo, la resonancia magnética podría ser útil para localizar y cuantificar la lesión miocárdica, pero se requieren estudios clínicos prospectivos para establecer si estos datos podrían mejorar el enfoque o el pronóstico de los pacientes afectados.

El diagnóstico de certeza aun requiere la confirmación de la presencia de inflamación en el tejido cardíaco por medio de la histología o la inmunohistoquímica. Se propone la biopsia endomiocárdica en personas con insuficiencia cardíaca asociada con compromiso hemodinámico de menos de 2 semanas de evolución con ventrículo izquierdo normal o dilatado, o bien relacionada con dilatación ventricular de entre 2 semanas y 3 meses de evolución, con arritmias ventriculares o bloqueos auriculoventriculares nuevos sin respuesta al tratamiento habitual.

### Tratamiento

Dado que los cardiomiocitos de los adultos no se regeneran, la recuperación de la función miocárdica depende de la masa de tejido cardíaco residual. La respuesta a la terapia de la miocarditis aguda o crónica difiere en función de la causa específica y de la gravedad de las lesiones tisulares irreversibles al comienzo del tratamiento.

El fundamento de la terapia de la miocarditis que se presenta como miocardiopatía dilatada consiste en un régimen optimizado para el abordaje de la insuficiencia cardíaca. Se indica un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II con un betabloqueante o sin él. Los antiinflamatorios no esteroides, como la indometacina, pueden considerarse en el tratamiento de aquellos individuos con un síndrome de miopericarditis y función ventricular normal. En relación con los fármacos antivirales, se admite su utilidad limitada en la actualidad.

En cambio, se advierte que los interferones (IFN) forman parte de las defensas naturales contra las infecciones virales; su producción innata se asocia con la recuperación de estas enfermedades, mientras que la administración exógena se ha vinculado con efectos protectores. No se dispone de indicaciones aprobadas para los pacientes con cardiopatía viral crónica. Sin embargo, en datos de estudios de fase II de diseño abierto y no controlado, se observó que algunos subgrupos de individuos sin respuesta con el tratamiento convencional para insuficiencia cardíaca podrían beneficiarse incluso años después del comienzo de la enfermedad. Los interferones se indican por vía subcutánea cada 48 horas por un período de 6 meses, en forma concomitante con la terapia habitual de la insuficiencia cardíaca. El PVB19 y el HHV6 se asocian con una menor respuesta a la administración de IFN beta en relación con la eliminación del virus y los cambios hemodinámicos, si bien se verifica mejoría de los pacientes tratados. Se advierte que la respuesta a la terapia con IFN beta-1a puede variar como consecuencia de la inflamación local provocada por el virus y la magnitud de la lesión miocárdica al momento del comienzo del tratamiento.



Por otra parte, los investigadores citan que, en función de la información disponible, la terapia inmunosupresora puede representar una estrategia segura y eficaz en pacientes con cardiopatía inflamatoria demostrada por biopsia con ausencia de signos de infección viral. De todos modos, se requieren más estudios con gran cantidad de pacientes para detectar diferencias en criterios clínicos de valoración como las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, el trasplante o la mortalidad. Se advierte que la terapia con inmunoglobulina intravenosa no parece asociarse con mayores ventajas que el tratamiento con corticoides. En otro orden, la inmunoadsorción permite reducir la presencia de anticuerpos cardiotóxicos, con resultados hemodinámicos favorables.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126460](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126460)

### 3 - Estudio Prospectivo de la Historia Natural de la Aterosclerosis Coronaria

Stone G, Maehara A, Lansky A

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

[A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis]

**New England Journal of Medicine** 364(3):226-235, Ene 2011

*Con la aplicación de la ecografía intravascular se verificó una tasa de recurrencia de 20.4% en personas con síndrome coronario agudo tratadas mediante angioplastia para un período de tres años. La mitad de estos eventos se atribuyeron a lesiones coronarias sin terapia previa, las cuales se describieron como lesiones leves en el examen convencional por angiografía.*

#### Introducción

Si bien la angioplastia coronaria percutánea (ACP) y los tratamientos farmacológicos se han asociado con un mejor pronóstico en los individuos con síndrome coronario agudo (SCA), aún se describe la recurrencia de eventos graves en una proporción relevante de estos enfermos. Estos episodios recurrentes pueden atribuirse a la persistencia de la lesión en el vaso tratado, a la presencia de lesiones no tratadas o bien a una lesión progresiva. Se advierte que, en estudios retrospectivos, se ha comprobado que la mayor parte de las placas de ateroma que desencadenan eventos coronarios se consideran de magnitud leve en la estimación por angiografía. Asimismo, en estudios patológicos, se ha verificado que la causa más frecuente de infarto de miocardio y mortalidad de causa cardiovascular es la obstrucción trombótica de las coronarias tras la ruptura de una placa de ateroma rica en lípidos con sólo una delgada cobertura fibrosa de tejido intimal.

En este contexto, se presentan los resultados de un ensayo prospectivo y multicéntrico para definir la historia natural de la aterosclerosis coronaria.

#### Pacientes y métodos

En el estudio PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) participaron individuos con un SCA tratados en forma exitosa y sin complicaciones mediante la ACP de todas aquellas lesiones que se consideraban responsables del episodio inicial.

Se efectuó una angiografía coronaria seguida por la realización de ecografía intravascular (por escala de grises y radiofrecuencia) de la arteria coronaria izquierda y de los

6 a 8 cm proximales de las principales arterias epicárdicas. La aplicación de ultrasonido por radiofrecuencia permitió la realización de análisis espectrales, con información acerca de la composición tisular. Los datos reunidos se procesaron mediante pruebas cualitativas y cuantitativas para la totalidad del árbol vascular coronario, en relación con las arterias de al menos 1.5 mm de diámetro. Entre los parámetros cuantitativos se documentaron la sección transversal, la luz, las placas, la magnitud total de las placas, el área mínima de la luz vascular y el contenido de la placa (calcio, centro necrótico, tejido fibroadiposo o fibroso). Se definió como lesión determinada por ecografía intravascular a un volumen de placa no menor del 40% en tres cortes sucesivos.

Se realizaron además determinaciones basales de laboratorio (creatininemia, lípidos plasmáticos, glucemia, hemoglobina glucosilada, proteína C-reactiva de alta sensibilidad), así como controles clínicos periódicos en lapsos predefinidos.

Se consideró como criterio principal de valoración la incidencia de eventos cardiovasculares graves (la combinación de mortalidad por causa cardíaca, paro cardíaco, infarto de miocardio o nueva internación por angina inestable o progresiva). Los eventos cardiovasculares se clasificaron en aquellos provocados por recurrencia sobre una lesión previamente tratada (LPT) o bien atribuidos a un segmento arterial sin tratamiento previo (lesión no tratada con anterioridad (no LPT)).

Toda la información disponible se analizó con pruebas estadísticas específicas, con la aplicación de modelos de regresión proporcional de Cox.

#### Resultados

Un total de 697 pacientes con SCA formaron parte del estudio. La mediana de edad fue de 58.1 años, con una proporción de mujeres del 24%. La mediana del seguimiento se estimó en 3.4 años. En relación con el evento inicial, se dispuso de imágenes angiográficas en el 100% de los participantes; de datos de la ecografía con escala de grises en el 96.6% (n = 673) y de información sobre la ecografía intravascular por radiofrecuencia en el 89.4% de los casos (n = 623).

El estudio por angiografía permitió reconocer 1 814 lesiones no tratadas, incluidas 110 imágenes compatibles con obstrucción no menor del 50% y otras 12 lesiones con una estenosis superior al 70%. Por medio de la ecografía intravascular con escala de grises se advirtieron 3 160 lesiones no tratadas en los segmentos proximales y mediales de las principales ramas epicárdicas, con 620 lesiones con un área luminal mínima de 4 mm<sup>2</sup> y 283 imágenes con un volumen de placas de ateroma no menor del 70%. La mayor parte de las lesiones correspondían a engrosamiento patológico de la íntima o fibroateromas.

Durante una mediana de 3.4 años de seguimiento, se identificaron 149 eventos cardiovasculares graves en 135 pacientes, con una tasa acumulada de 20.4% en tres años. La mayor parte de los episodios fueron reinternaciones por angina inestable o progresiva. El índice acumulado durante tres años para los eventos vasculares graves atribuidos a LPT se estimó en 12.9%, mientras que la tasa correspondiente a los episodios vinculados con las no LPT fue de 11.6%. Se reconoció un 2.7% de eventos de causa indeterminada.

En relación con los episodios provocados por no LPT, se comprobó un aumento significativo del diámetro angiográfico de estas lesiones (32.3% ± 20.6% en el evento inicial y 65.4% ± 16.3% en el nuevo episodio; p < 0.001). Se advirtió que el 30.2% de estas lesiones se caracterizaban por un diámetro angiográfico inicial menor del 30%. No obstante, más de la mitad de estas lesiones habían sido identificadas en la

ecografía intravascular, con un volumen de placa no menor del 40%.

Los autores agregan que el factor predictivo más relevante de eventos vasculares graves asociados con una no LPT fue el antecedente de diabetes con requerimientos de insulina. Asimismo, un volumen de placa no menor del 70%, un área luminal mínima menor de 4 mm<sup>2</sup> y la presencia de capas delgadas de fibroateroma constituyeron variables predictivas independientes de eventos graves vinculados con las no LPT.

### Discusión

En este estudio en el cual se aplicaron técnicas de ecografía intravascular para caracterizar de forma prospectiva la aterosclerosis coronaria, los autores observaron que alrededor de la quinta parte de los sujetos con SCA tratados exitosamente mediante ACP presentaban recurrencias durante los primeros tres años de seguimiento. La proporción de estos episodios era prácticamente similar para aquellos provocados por LPT o para los casos asociados con no LPT. La mayor parte de estos eventos cardiovasculares correspondieron a reinternaciones por angina inestable o progresiva, con una menor proporción de casos de paro cardíaco, infarto de miocardio o muerte por causa cardíaca. Si bien las no LPT que provocaban eventos cardiovasculares graves eran en general leves en la evaluación por angiografía, la mayor parte de estas lesiones se caracterizaban por placas de gran volumen, área luminal reducida, o ambos. No se identificaron eventos cardiovasculares graves vinculados con las no LPT cuya sección transversal era inferior al 40%. La aplicación de técnicas de ultrasonografía intravascular por radiofrecuencia permitió definir las placas con una delgada capa de fibroateroma como las lesiones de mayor riesgo.

Los investigadores recuerdan que el propósito fundamental de este ensayo ha sido la confirmación prospectiva e *in vivo* de la hipótesis en la que se asegura que los SCA se originan en placas de ateroma con ciertas características histopatológicas, no necesariamente vinculadas con la magnitud de la estenosis. En coincidencia con estudios patológicos previos, las lesiones asociadas con eventos cardiovasculares graves durante el seguimiento se caracterizaron por una pequeña área luminal, un gran volumen de placa, o ambas. Asimismo, se describió que los eventos relacionados con las no LPT se producirían en general en áreas de capas delgadas de fibroateroma; los autores afirman que esta observación es congruente con el actual concepto de placa vulnerable.

Otro objetivo del presente análisis consistió en la determinación prospectiva y sistemática de la prevalencia de eventos recurrentes en la LPT y las no LPT. El 47% de los episodios recurrentes se describieron en lesiones sin terapia previa. En la mayor parte de estos casos, no se habían informado signos de estenosis grave en la angiografía convencional. De todos modos, se reconocieron tres parámetros predictivos de eventos subsecuentes: una pequeña área luminal, un gran volumen de placas de ateroma y la presencia de una capa delgada de fibroateroma.

Aunque se destaca el potencial interés de la detección de potenciales placas vulnerables en un estudio *in vivo*, se admite que esta técnica no parece aplicable en la actualidad en el contexto clínico con este objetivo. Entre las limitaciones para su realización, se mencionan la insuficiente especificidad del método y la imposibilidad de evaluar los segmentos distales de las arterias mediante ecografía intravascular por radiofrecuencia, entre otros.

### Conclusiones

Mediante la aplicación de técnicas de ecografía intravascular durante la realización de un estudio angiográfico, se verificó una tasa de recurrencia de 20.4% en un período de tres años en aquellas personas con SCA tratados con ACP. La mitad de estos eventos se atribuyeron a no LPT, las cuales se describieron como lesiones leves en el examen convencional por angiografía. Estas lesiones se caracterizaban por un gran volumen de ateroma, pequeña área luminal y por la presencia de capas finas de fibroateroma.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126455](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126455)

## 4 - Tratamiento Basado en Candesartán y Riesgo de Cáncer en Pacientes con Hipertensión Sistémica (*Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Substudy*)

Sugiura R, Ogawa H, Hagiwara N

Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka, Japón

[*Candesartan-Based Therapy and Risk of Cancer in Patients with Systemic Hypertension (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] substudy)*]

*American Journal of Cardiology* 109(4):576-580, Feb 2012

*La terapia basada en candesartán, respecto del tratamiento con otros agentes antihipertensivos, no aumenta el riesgo de cáncer ni la mortalidad por cáncer. Los mismos resultados se observaron en el subgrupo de más riesgo: hombres y pacientes de edad avanzada.*

### Introducción

Un metanálisis reciente sugirió que los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) se asocian con un aumento moderado del riesgo de cáncer, respecto del placebo o de otros fármacos de comparación. Por el contrario, en otro metanálisis, los agentes antihipertensivos, entre ellos los BRA, no se asociaron con mayor riesgo de cáncer o de muerte por cáncer. La falta de asociación fue confirmada en amplios estudios de cohorte a nivel nacional; sin embargo, por ahora no se han establecido conclusiones firmes en relación con el riesgo de cánceres en general o en particular en los pacientes tratados con BRA. En el presente estudio aleatorizado y controlado en sujetos con enfermedad coronaria e hipertensión arterial, los autores determinaron la influencia del tratamiento con BRA sobre la aparición de tumores y sobre la mortalidad por cáncer.

### Pacientes y métodos

El *Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE)* fue una investigación multicéntrica, prospectiva, aleatorizada y controlada destinada a comparar los efectos de la terapia a base de candesartán (TC) respecto de los tratamientos antihipertensivos estándar, sin candesartán (TsC), sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en 2 049 personas con enfermedad coronaria confirmada por angiografía. Los participantes fueron asignados a TC (n = 1 024) o a TsC, por ejemplo, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (n = 1 025) entre 2001 y 2004. La mediana de observación fue de 4.2 años, con índices de seguimiento de 99.6%.

El criterio primario de valoración del presente subestudio fue la aparición de cualquier tipo de cáncer; en forma secundaria se analizó la incidencia de tumores específicos según la localización anatómica y la mortalidad por cáncer. Los cálculos estadísticos se realizaron con pruebas de la *t* o con análisis de varianza en la población por intención de tratar. Mediante curvas de Kaplan-Meier se determinó el tiempo hasta los eventos (aparición de tumores y mortalidad por cáncer); las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de orden logarítmico y con modelos proporcionales de Cox.

### Resultados

En total, 2 049 pacientes con hipertensión arterial fueron asignado a TC (*n* = 1 024) o a TsC (*n* = 1 025). En el HIJ-CREATE se excluyeron los sujetos con enfermedades malignas. En el transcurso de los 4.2 años de seguimiento se registraron 1 606 efectos adversos (798 en el grupo de TC y 808 en el grupo de TsC); en el 5.37% y 5.66% de los enfermos, respectivamente, se diagnosticó algún tipo de cáncer (*hazard ratio* [HR]: 0.95; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.65-1.38). El 1.66% y 2.44% de los pacientes asignados a TC y a TsC fallecieron como consecuencia de enfermedades malignas (HR: 0.74; IC 95%: 0.39-1.39). No se registró un aumento de la frecuencia de tumores particulares entre los pacientes tratados con TC, respecto de los participantes asignados a TsC. Por su parte, según las curvas de Kaplan-Meier, la TC no aceleró la aparición de tumores, en ninguna localización ni la mortalidad por cáncer.

En los modelos con ajuste según la edad, el sexo, las enfermedades intercurrentes y el tratamiento farmacológico, la edad y el sexo masculino se correlacionaron significativamente y en forma independiente con la incidencia de cáncer, un fenómeno que no ocurrió con la terapia farmacológica. En el subgrupo de enfermos con mayor riesgo (hombres y pacientes de edad avanzada), la TC no aceleró la aparición de tumores respecto de la TsC.

### Discusión

Los hallazgos de la presente investigación confirman que la terapia basada en el candesartán no se asocia con un mayor riesgo de cáncer ni con la mortalidad por cáncer, en comparación con el tratamiento antihipertensivo estándar, sin candesartán. En un estudio previo, la terapia prolongada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) redujo la incidencia de cáncer y la mortalidad asociada con enfermedades malignas. De hecho, señalan los expertos, debido a que el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis es razonable asumir que los IECA podrían reducir la angiogénesis y el crecimiento de los tumores. Más aun, diversos estudios experimentales sugirieron que los IECA y los BRA ejercen efectos beneficiosos sobre la progresión tumoral, la vascularización y la aparición de metástasis. A pesar de las observaciones mencionadas, en un metanálisis reciente de nueve estudios aleatorizados, los BRA se asociaron con un incremento moderado del riesgo de nuevos cánceres, en comparación con el placebo y con diversos agentes de comparación. Los investigadores demostraron que la inhibición de los receptores tipo 1 de angiotensina II y la estimulación sin oposición de los receptores tipo 2 podrían influir en la carcinogénesis, un hallazgo que, sin embargo, no se constató en otros metanálisis y en diversos estudios de cohorte.

En concordancia con las observaciones del presente estudio, un metanálisis reciente excluyó un aumento relativo del riesgo de cáncer y de mortalidad por cáncer en asociación con la mayoría de los fármacos antihipertensivos. De hecho, la incidencia de tumores en el trabajo actual fue similar a la de los registros poblacionales de Japón. Además, en un estudio reciente de cohorte, el candesartán se asoció con el índice más

bajo de cáncer, en comparación con otros siete BRA; igualmente, en otro trabajo, el candesartán tuvo el HR más bajo de cáncer respecto de otros cinco BRA. El presente estudio, sin embargo, no permitió establecer comparaciones entre el candesartán y otros BRA; se requieren investigaciones prospectivas a mayor escala para identificar un «efecto de clase» y posibles diferencias entre los distintos BRA.

El análisis retrospectivo de los datos de un estudio prospectivo es la principal limitación de la presente investigación. El HIJ-CREATE no fue específicamente diseñado para determinar la incidencia de cáncer, como criterio primario de valoración. En efecto, si bien se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico previo de cáncer, los participantes no fueron sometidos a rastreos periódicos para la detección de tumores, motivo por el cual cabe la posibilidad de una subestimación de los resultados. Por su parte, la mediana de seguimiento de 4.2 años pudo ser demasiado breve. En este contexto, los estudios futuros deberán incluir observaciones a más largo plazo. Otro hecho a destacar, añaden los autores, es que los pacientes evaluados en la presente ocasión fueron relativamente jóvenes y, por ende, con un riesgo bajo de presentar cáncer. Por último, afirman los especialistas, el poder estadístico pudo no ser suficiente para detectar diferencias importantes entre los grupos.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resic.php/130372](http://www.siicSalud.com/dato/resic.php/130372)

## 5 - El Carvedilol Reduce el Estrés Oxidativo en la Miocardiopatía Chagásica Crónica

Budni P, Pedrosa R, Filho D

Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

[*Carvedilol Attenuates Oxidative Stress in Chronic Chagasic Cardiomyopathy*]

Arquivos Brasileiros de Cardiologia 98(3):218-224, Mar 2012

*El tratamiento con carvedilol resultó eficaz para reducir la agresión oxidativa provocada por la enfermedad de Chagas. Este efecto podría ser particularmente relevante en aquellos individuos con cardiopatía chagásica crónica.*

### Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) es provocada por la infestación por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Se estima que la prevalencia es de ocho a quince millones de casos en América Latina.

La forma indeterminada representa la variante crónica más frecuente de la EC y puede extenderse por 10 a 30 años o bien persistir durante toda la vida. Sin embargo, se considera que la forma indeterminada puede evolucionar con potencial compromiso cardíaco. La cardiopatía consiste en la complicación más habitual y grave de la EC crónica, con tasas de mortalidad anual estimadas en 4%.

Se advierte que el estrés oxidativo es un proceso descrito en las enfermedades inflamatorias como la EC. Se ha demostrado que el mayor estrés oxidativo se correlaciona con la progresión de esta enfermedad y el uso de antioxidantes podría ser eficaz para atenuar la evolución. En este contexto, se cita que el carvedilol es un antagonista de los receptores beta 1 adrenérgicos con efecto vasodilatador y antioxidante. La acción protectora del carvedilol parecer superior a la informada para otros betabloqueantes en dosis equivalentes. Su actividad

antioxidante se atribuye a su estructura molecular; asimismo, los metabolitos hidroxilados cuentan con un potencial antioxidante superior al descrito para el carvedilol. Esta molécula actúa así como un donante de electrones para las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno. Sin embargo, su efecto antioxidante no sido evaluado en detalle en el contexto de la EC.

### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de intervención en un grupo de enfermos que había formado parte de una cohorte en la cual se determinaron biomarcadores de estrés oxidativo en forma previa y posterior a un tratamiento con tres dosis diarias de 12.5 mg de carvedilol.

El grupo de estudio del presente análisis consistió en sujetos con cardiopatía chagásica crónica, definida mediante parámetros electrocardiográficos (ECG) y ecocardiográficos. Se incluyeron individuos de 21 a 70 años, con diagnóstico de EC sin otras afecciones asociadas, que habían residido fuera de las áreas endémicas de la enfermedad durante los 20 años previos. Se excluyeron los pacientes hipertensos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías de otro origen, enfermedades valvulares, disfunción tiroidea, alcoholismo, alteraciones de la inmunidad, entre otros.

Los participantes se dividieron en cuatro cohortes en función de la clasificación modificada de Los Andes: grupo 1A, sin compromiso cardíaco (ECG y ecocardiograma normales; n = 10); grupo 1B, con afección leve (ECG normal o apenas alterado con ecocardiograma anormal; n = 20); grupo 2, con compromiso moderado (ECG y ecocardiograma anormales, pero sin insuficiencia cardíaca; n = 8), y grupo 3, con afección grave (ECG y ecocardiograma anormales con insuficiencia cardíaca; n = 4).

En todos los enfermos se determinó la actividad de las enzimas antioxidantes (catalasas, superóxido dismutasa, glutatión reductasa, glutatión-S-transferasa), así como los niveles del antioxidante endógeno glutatión reducido (GSH), carbonil-proteínas (marcadores de modificaciones oxidativas en las proteínas), peróxidos lipídicos, vitamina E plasmática, óxido nítrico y la actividad de la mieloperoxidasa y la adenosina desaminasa (ADA).

Todos los datos reunidos se analizaron mediante pruebas estadísticas específicas con un nivel mínimo de significación definido en 5%.

### Resultados

Los 42 participantes del estudio tenían una media de edad de 58.8 años, con un predominio de mujeres (n = 25) y un promedio del índice de masa corporal de 24.3 kg/m<sup>2</sup>. Se reconoció que los síntomas asociados con compromiso esofágico eran significativamente más frecuentes en los grupos 2 y 3, mientras que sólo se identificaron diferencias significativas para las manifestaciones colónicas de la enfermedad en relación con el grupo 1A (100% de participantes asintomáticos).

De acuerdo con los investigadores, la relación cardiorádica calculada a partir de la radiología se incrementaba significativamente en función de la magnitud de la afección cardíaca. Asimismo, la fracción de eyección resultó significativamente menor en el grupo 3 en relación con los restantes subgrupos. Se comprobó hipertensión pulmonar en los integrantes de los grupos 2 y 3.

Los expertos aseguran que la respuesta observada en todas las cohortes fue similar para el tratamiento con carvedilol, con reducción significativa de las carbonil-proteínas y del GSH, así como una tendencia no significativa de disminución en las concentraciones de peróxidos lipídicos. No se comprobaron diferencias en los niveles de vitamina E y de los marcadores

inflamatorios, si bien se advirtió un aumento significativo de la concentración de óxido nítrico y ADA en el grupo 1A.

Por otra parte, se demostró una disminución significativa en la actividad de la superóxido dismutasa en todos los grupos de pacientes; del mismo modo, en los grupos 1A y 1B se comprobó también una reducción de la actividad de la glutatión-S-transferasa y la glutatión peroxidasa. Como contrapartida, sólo se reconoció en estos grupos un aumento de la acción de las catalasas.

Los niveles de GSH se redujeron de modo significativo en los sujetos del grupo 1A que recibían carvedilol en comparación con los pacientes no tratados (p < 0.05), sin variaciones en las concentraciones de vitamina E y peróxidos lipídicos. Se agrega que los enfermos que recibieron carvedilol experimentaron una disminución significativa de los niveles de carbonil-proteínas en comparación con quienes no fueron tratados (p < 0.01). Además, las concentraciones de óxido nítrico y de ADA eran significativamente superiores entre los participantes tratados con carvedilol, mientras que no se demostraron diferencias en relación con la actividad de la mieloperoxidasa.

Se señala que, del mismo modo, en el grupo 1B, el tratamiento con carvedilol se correlacionó con reducción significativa de los niveles de GSH y carbonil-proteínas, sin variaciones en términos de la vitamina E, los peróxidos lipídicos y los marcadores de inflamación. El perfil de las enzimas antioxidantes resultó similar al descrito en el grupo 1A. Asimismo, entre los integrantes del grupo 2 se demostraron efectos similares del tratamiento con carvedilol.

En relación con el grupo 3, se verificaron resultados de la terapia con carvedilol que fueron coincidentes con lo descrito en las restantes cohortes en términos de la reducción significativa del GSH y la ausencia de cambios en la vitamina E y los peróxidos lipídicos. Se identificó una atenuación de los niveles de los marcadores de oxidación proteica en los sujetos de este grupo que recibieron carvedilol (p < 0.05), así como una reducción significativa de la actividad de la superóxido dismutasa, sin variaciones en términos de los marcadores inflamatorios.

### Discusión

Según manifiestan los investigadores, los pacientes con EC no tratados con carvedilol presentaron niveles más elevados de peróxidos lipídicos y carbonil-proteínas, así como una actividad en general mayor de las enzimas antioxidantes. Se postula que estas alteraciones representan parámetros del estrés oxidativo relacionado con la cardiopatía provocada por la EC. En el grupo 3 (afección cardíaca grave) se comprobó un mayor nivel de estrés oxidativo en comparación con restantes subgrupos de individuos caracterizados por cardiopatía de menor magnitud. En función de los datos obtenidos en el presente análisis, aquellos enfermos con menor afección cardíaca y mayor capacidad antioxidante (grupos 1A y 1B) podrían neutralizar la agresión oxidativa con mayor eficacia; esta respuesta parecía incrementarse en el contexto de la terapia con carvedilol. Estos efectos resultan congruentes con modelos preclínicos y clínicos de estudios anteriores.

A diferencia de lo informado para la mayor parte de las enzimas antioxidantes, la actividad de las catalasas se encontraba incrementada en los individuos de los grupos 1A y 1B. Se presume que la oxidación beta de los lípidos en los peroxisomas se vincula con mayor producción de peróxido de hidrógeno, mientras que la vitamina E se asocia con un efecto protector sobre la inactivación de las catalasas. Por lo tanto, se postula que la administración de carvedilol pudo asociarse con la mayor actividad de estas enzimas. Este fármaco se vincula con acciones antagonistas de la producción excesiva de ROS en concentraciones de 0.1 a 100 mM, obtenidas con la dosis de 37.5 mg diarios indicada en este ensayo. En modelos

experimentales previos, se ha informado que el carvedilol inhibe la producción de radicales hidroxilo en forma más acentuada que los restantes betabloqueantes. Por otra parte, los metabolitos hidroxilados del carvedilol presentan un efecto antioxidante superior al de la droga original, por lo que podrían formar parte de esta acción *in vivo*. Asimismo, la capacidad antioxidante del carvedilol se ha correlacionado con su capacidad de unión con los cationes férrico y cúprico para evitar la oxidación de lípidos y proteínas mediada por esos metales de transición. Este efecto permitiría explicar el descenso en los niveles de los peróxidos lipídicos y las cabonilproteínas verificado en este modelo de análisis.

Por otra parte, se ha informado en otros estudios que el óxido nítrico, en combinación con el anión superóxido, desencadenan la formación de peroxinitrito, un oxidante biológico que resulta deletéreo para *T. cruzi* en forma dependiente de la dosis. Asimismo, la mieloperoxidasa forma parte de las acciones del sistema inmunológico al catalizar la formación de ácido hipocloroso. Estos procesos permiten fundamentar el incremento de los niveles de óxido nítrico y ADA en los pacientes con mejor respuesta inmunológica ante la infestación parasitaria. La cardioprotección atribuida al carvedilol podría deberse tanto a su actividad antioxidante como a su eficacia para impedir la infiltración del miocardio por células inflamatorias y el remodelado del músculo liso vascular, como se ha descrito en modelos con animales.

## Conclusiones

El tratamiento con carvedilol resultó eficaz para reducir la agresión oxidativa provocada por la EC. Este efecto podría ser particularmente relevante en aquellos individuos con cardiopatía chagásica crónica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130378](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130378)

## 6 - Asociaciones entre la Renina Plasmática y la Mortalidad Cardiovascular, la Muerte Súbita Cardíaca y la Muerte por Insuficiencia Cardíaca a los 10 Años

Tomaschitz A, Pilz S, März W y colaboradores

Medical University of Graz, Graz, Austria

[Associations of Plasma Renin with 10-Year Cardiovascular Mortality, Sudden Cardiac Death, and Death Due to Heart Failure]

European Heart Journal 32(21):2642-2649, Nov 2011

*Los niveles de renina en plasma se asocian con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a largo plazo, incluso después de considerar diversos factores de confusión, entre ellos los niveles de angiotensina II y aldosterona. La asociación es especialmente importante para la muerte súbita y para la mortalidad por insuficiencia cardíaca.*

### Introducción

La insuficiencia cardíaca crónica, la disfunción renal y el infarto agudo de miocardio son algunas de las situaciones que se caracterizan por la activación anormal y sostenida del sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), involucrado en la homeostasis circulatoria. El trastorno podría participar en la aparición y progresión de las enfermedades cardiovasculares. El daño tisular asociado con la activación inadecuada del SRAA ha sido atribuido fundamentalmente a la angiotensina II (A-II); sin embargo, cada vez existen más indicios

que apuntan a la renina, responsable de la transformación del angiotensinógeno en angiotensina I. La renina se asocia con una mayor producción de Ang-II y de aldosterona y con la activación de diversas vías de señalización en las células cardíacas, vasculares y renales mediante la unión a los receptores de la (pro) renina (RPR).

Los trabajos que evaluaron la posible asociación entre la renina y la enfermedad cardiovascular mostraron resultados discordantes. Por ejemplo, un estudio realizado en 1973 en pacientes hipertensos no encontró una vinculación entre los niveles de renina en plasma y el riesgo de complicaciones vasculares. Otro grupo tampoco halló una relación entre la renina y el mayor riesgo de infarto de miocardio o de muerte súbita cardíaca (MSC) en varones normotensos. Por el contrario, en una investigación en enfermos hipertensos se comprobó una asociación independiente entre la renina plasmática y el riesgo de infarto de miocardio. Asimismo, en el *Framingham Offspring Study*, la renina se asoció en forma significativa con un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, en la misma cohorte, otro grupo de investigadores no pudo confirmar la asociación entre la renina plasmática y la mortalidad cardiovascular a los 3 años.

Es posible, añaden los expertos, que las diferencias mencionadas se relacionen, al menos en parte, con el tamaño de las muestras, con los métodos de laboratorio utilizados para valorar los niveles de la renina, con el seguimiento de corta duración y con la presencia de factores residuales de confusión, entre ellos la terapia antihipertensiva. En el presente estudio prospectivo, los autores analizaron las consecuencias de la renina en plasma sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular en una amplia muestra de enfermos sometidos a angiografía coronaria, seguidos durante unos 10 años.

### Pacientes y métodos

El *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC) es una investigación prospectiva en marcha destinada a conocer la influencia de los polimorfismos genéticos y de varios marcadores sobre el sistema cardiovascular. Entre 1997 y 2000 fueron reclutados 3 316 sujetos caucásicos derivados al *Ludwigshafen General Hospital* para realizar angiografía coronaria. Los pacientes habían presentado síndromes coronarios agudos (SCA) pero estaban clínicamente estables.

Mediante angiografía se determinó la presencia de enfermedad coronaria (EC): una estenosis como mínimo de 10% o mayor en al menos 1 de 15 segmentos vasculares de las tres arterias coronarias principales.

Los SCA se diagnosticaron en los pacientes que presentaron en el transcurso de los 7 días previos síntomas de angina de pecho inestable o de infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o con elevación del ST (IAMCEST). En cualquier caso, los niveles de troponina T debían ser > 0.1 µg/l. El antecedente de IAM se confirmó a partir de los hallazgos electrocardiográficos o de la elevación de los marcadores cardíacos. Se determinó la presión en la arteria braquial, después de 10 minutos de reposo. La gravedad de la insuficiencia cardíaca (IC) se valoró con la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA); para 41% de los enfermos (n = 1 360) también se dispuso de información sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La dislipidemia se diagnosticó según los valores de los lípidos en sangre, según las recomendaciones de la *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*: colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad (HDLc): < 1 mmol/l (40 mg/dl); colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc): > 4.1 mmol/l (160 mg/dl) o triglicéridos > 2.4 mmol/l (200 mg/dl). La diabetes se diagnosticó según las pautas de la *American Diabetes*

*Association* que consideran el nuevo criterio de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ ). Se tuvieron en cuenta el tabaquismo y el tratamiento con agentes antihipertensivos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (BRA), betabloqueantes (BB), antagonistas de los canales de calcio y diuréticos.

Antes de la coronariografía se tomaron muestras de sangre para la determinación de los parámetros de laboratorio. La concentración de la renina en plasma (RP) se valoró con ensayos inmunoradiométricos; se aplicó la fórmula propuesta por Trenkel y colaboradores, en la cual 1.67  $\mu\text{U/ml}$  de renina equivalen a 1  $\text{pg/ml}$ . Los valores normales son de 3 a 28  $\text{pg/ml}$ .

Los autores destacan que en la investigación no se incluyeron pacientes con enfermedades hepáticas ya que el daño hepático se asocia con una menor síntesis de angiotensinógeno y, por ende, con menor producción de Ang-II. En consecuencia, los valores de la RP son más altos por la falta de retroalimentación negativa.

La concentración plasmática de la aldosterona se determinó con radioinmunoensayo; los valores normales son de 30 a 160  $\text{pg/ml}$ . La Ang-II inmunorreactiva (Ang-II-ir) se analizó con radioinmunoanálisis, mientras que la concentración del péptido natriurético NT tipo B (NT-pBNP) se conoció con electroquimioluminiscencia. El índice de filtrado glomerular (IFG) se estimó con la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). También se valoraron las fracciones de lípidos, las concentraciones de 25-hidroxivitamina D, proteína C-reactiva y  $HbA_{1c}$ .

Durante el seguimiento se registró la mortalidad no cardiovascular y cardiovascular (MSC, IAM fatal, muerte por IC congestiva, muerte posterior a alguna intervención coronaria y muerte por otras causas). Según la concentración basal de RP, los pacientes se clasificaron en cuartiles; las características iniciales, según los cuartiles, se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado. Se aplicaron modelos de Cox para estimar los *hazard ratio* (HR) de la mortalidad global y cardiovascular, en los distintos cuartiles de RP (el primer cuartil se utilizó como parámetro de referencia). En los modelos de variables múltiples se efectuó el ajuste según la edad y el sexo (modelo 1), según la presión arterial sistólica, el LDLc, el HDLc, el tabaquismo, la EC, el índice de masa corporal (IMC), la concentración de la PCR, del NT-pBNP y de la hidroxivitamina D, la presencia de diabetes tipo 1 o tipo 2 y la utilización de fármacos antihipertensivos (modelo 2) y con la inclusión de los niveles de la aldosterona y de la Ang-IIir (modelo 3). En las asociaciones se consideraron la edad ( $\leq 60$  años y  $> 60$  años), los niveles del NT-pBNP ( $\leq 400$  /  $> 400$   $\text{ng/ml}$ ), la gravedad de la IC (I + II/III + IV), la fracción de eyección ( $\leq 60\%$  /  $> 60\%$ ), la presión arterial, la medicación antihipertensiva y el IFG ( $< 60$  /  $\geq 60$   $\text{ml/min/1.73 m}^2$ ), entre otros factores de confusión. El poder de discriminación de los modelos de variables múltiples se calculó con el estadístico C.

## Resultados

La edad promedio de los 3 303 enfermos con determinaciones basales de los niveles de RP fue de 62.7 años; el 30.3% era de sexo femenino. La mediana de la RP fue de 11.4  $\text{pg/ml}$  (6 a 24.6  $\text{pg/ml}$ ). La EC y la IC grave (clase NYHA III/IV) fueron más frecuentes en los enfermos con niveles altos de RP.

Durante una mediana de seguimiento de 9.9 años, 987 (29.9%) pacientes con determinaciones basales de la RP fallecieron; 618 murieron por causas cardiovasculares y 369, por otras enfermedades.

Entre los 970 pacientes para quienes se dispuso de información completa, 258 fallecieron por MSC, 105 presentaron IAM fatal, 146 enfermos fallecieron como consecuencia de la IC, 26 pacientes murieron luego de procedimientos de revascularización coronaria y 19 sujetos fallecieron por otros motivos cardíacos. Se registraron 61 episodios fatales de accidente cerebrovascular, 143 cánceres mortales, 76 infecciones fatales y 134 fallecimientos atribuibles a otras enfermedades.

En los modelos sin ajuste y en comparación con los sujetos con niveles de RP en el primer cuartil, los HR de mortalidad en los pacientes en el segundo, tercero y cuarto cuartiles de la RP fueron de 1.02 (IC 95%: 0.80 a 1.30;  $p = 0.874$ ), 1.09 (IC 95%: 0.86 a 1.39;  $p = 0.476$ ) y 1.20 (IC 95%: 0.95 a 1.52;  $p = 0.118$ ), respectivamente. Los HR para la mortalidad cardiovascular en el segundo, tercero y cuarto cuartiles, respecto del primero, fueron de 1.15 (IC 95%: 0.89 a 1.48;  $p = 0.276$ ); 1.28 (IC 95%: 0.99 a 1.64;  $p = 0.060$ ) y 1.63 (IC 95%: 1.28 a 2.08;  $p < 0.001$ ). La inclusión en los modelos de los factores de riesgo cardiovascular, los fármacos antihipertensivos, los niveles plasmáticos de aldosterona o de la Ang-IIir no modificó los resultados. En comparación con los enfermos del primer cuartil de RP, el HR ajustado para la mortalidad cardiovascular en los sujetos en el cuartil más alto fue de 1.79 (IC 95%: 1.28 a 2.48;  $p = 0.001$ ). El incremento de 1 DE del log-RP se asoció con 20% más riesgo de mortalidad cardiovascular de modo tal que la menor concentración de RP se asocia con una mayor probabilidad de supervivencia. En términos de la mortalidad cardiovascular, el estadístico C para el modelo final (3) fue de 0.692 (IC 95%: 0.666 a 0.717) sin considerar los niveles de la RP y de 0.693 (IC 95%: 0.668 a 0.718) con la RP; estos resultados, añaden los autores, sugieren que el agregado de la RP a los modelos de predicción con los factores convencionales de riesgo cardiovascular no mejora sustancialmente la estimación de la mortalidad cardiovascular. Las curvas de Kaplan-Meier revelaron un mayor riesgo de muerte durante el seguimiento en los pacientes con RP en los cuartiles superiores. La asociación entre la RP (como variable continua) y el riesgo de eventos cardiovasculares fatales no difirió significativamente a los 2.5 años de observación o posteriormente (HR por cada DE de aumento de 1.22 en los dos casos).

En los modelos finales con ajuste, la RP como variable continua se asoció con 22% más riesgo de MSC y con un riesgo 23% más alto de mortalidad por IC ( $p = 0.006$  y  $0.033$ , respectivamente).

En los análisis por subgrupos se comprobó una interacción significativa entre la mortalidad cardiovascular relacionada con la RP y la edad, los niveles del NT-pBNP, la EC, el tratamiento con IECA, BB y diuréticos y con el IFG. Por ejemplo, se constató un aumento del riesgo del 26% de eventos cardiovasculares fatales en las personas de más de 60 años al inicio del estudio pero no en los sujetos de menos de 60 años. Igualmente, los pacientes con niveles de NT-pBNP  $> 400$   $\text{pg/ml}$  al inicio tuvieron 43% más riesgo de mortalidad cardiovascular al año, en relación con los niveles más altos de RP. Además, la fuerte asociación entre el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y la RP se observó en los enfermos con un IFG  $< 60$   $\text{ml/min/1.73 m}^2$ . El tratamiento con IECA, con BB y con diuréticos ejerció una fuerte influencia en la asociación. Por el contrario, la gravedad de la IC, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la hipertensión arterial, el antecedente de hipertensión y el tratamiento con antagonistas de los canales de calcio o con BRA no modificaron las correlaciones.



## Discusión

La concentración más alta de RP se asocia con mayor mortalidad cardiovascular a corto y largo plazo, independientemente de la presencia de otros factores convencionales de riesgo, de la medicación antihipertensiva y de los niveles de la Ang-II y de la aldosterona. Se comprobó una fuerte asociación entre la RP, la mortalidad por IC y la MSC y la asociación estuvo influida por la edad, la funcionalidad renal, los niveles del NT-pBNP, la utilización de IECA, BB o diuréticos y por la presencia de EC.

Los hallazgos del presente estudio y de investigaciones anteriores avalan la participación de la renina en el daño vascular y cardíaco. En efecto, añaden los autores, la activación de los RPR se asocia con numerosos eventos intracelulares no relacionados con la Ang-II o con la aldosterona. En modelos con animales, la activación de los RPR induce la expresión de genes profibróticos y proinflamatorios que contribuyen en el remodelado cardíaco y vascular. La edad, sin embargo, tendría un papel decisivo en el daño cardiovascular mediado por la renina.

La disfunción del ventrículo izquierdo, reflejada en la mayor concentración del NT-pBNP, interactúa fuertemente con el riesgo de eventos cardiovasculares asociado con los niveles más altos de la RP. En concordancia, en un estudio previo, el tratamiento con el inhibidor directo de la renina aliskiren, en combinación con IECA, se asoció con reducción de los niveles del NT-pBNP en los pacientes con IC congestiva clase II a IV.

En el estudio, la disfunción renal contribuyó en forma significativa en la asociación entre los niveles de la RP y el daño vascular y cardíaco. La inactivación inapropiada del SRAA y la inhibición insuficiente de la renina en el contexto del tratamiento con IECA o con BRA en los enfermos con insuficiencia renal crónica podrían explicar el exceso de mortalidad; en los modelos animales de enfermedad renal crónica, el tratamiento con inhibidores de la renina se asoció con menor mortalidad y con disminución del daño orgánico terminal. Por lo tanto, la renina podría representar un factor independiente de riesgo cardiovascular; los fármacos que inhiben directamente la acción de la renina podrían ser particularmente útiles en este contexto.

Debido a que los enfermos evaluados en esta ocasión fueron de edad avanzada y de origen caucásico, los resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones o a pacientes más jóvenes. Las diferentes dosis de los agentes antihipertensivos podrían modificar las interacciones observadas y no es posible excluir por completo factores residuales de riesgo. Además, añaden los expertos, debido a que el estudio tuvo un diseño de observación no es posible considerar relaciones causales.

En conclusión, los niveles elevados de RP se asocian fuerte e independientemente con un mayor riesgo cardiovascular, de MSC y de muerte por IC. Las asociaciones se mantuvieron significativas aun después de considerar la hipertensión, los síndromes coronarios agudos, el tratamiento antihipertensivo y los niveles de la Ang-II y de la aldosterona. La mayor concentración del NT-pBNP, el antecedente de EC, la función renal, la edad y la utilización de fármacos que modulan el SRAA parecen ser factores que ejercen una importancia decisiva en términos del daño cardiovascular asociado con la renina. En los estudios futuros se deberá prestar especial atención al posible beneficio cardiovascular de los inhibidores de la renina, señalan por último los expertos.

## 7 - Eficacia y Seguridad de la Enoxaparina frente a la Heparina no Fraccionada durante la Angioplastia Coronaria: Revisión Sistemática y Metanálisis

Silvain J, Beygui F, Montalescot G

Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Francia

[Efficacy and Safety of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention: Systematic Review and Meta-Analysis]

BMJ 344, Feb 2012

*En el contexto de las angioplastias coronarias, la administración de enoxaparina parece asociarse con mejores resultados en términos de mortalidad por todas las causas y complicaciones hemorrágicas e isquémicas en comparación con la heparina no fraccionada.*

### Introducción

En la utilización de heparina no fraccionada (HNF) en las angioplastias coronarias se reconocen limitaciones relacionadas con sus efectos impredecibles y la necesidad de un control estricto. Por otra parte, se han informado propiedades protrómbóticas asociadas con sus efectos sobre las plaquetas, el factor de Von Willebrand y la generación de trombina después de la interrupción del tratamiento. Pese a estas limitaciones y a la ausencia de estudios aleatorizados y controlados, el uso de HNF ha constituido la estrategia de anticoagulación de las angioplastias coronarias primarias y electivas, sobre la base de la práctica empírica. En las normativas actuales acerca de la terapia de los pacientes con infarto de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST se sustenta la indicación de HNF como recomendación de clase 1, a pesar de la limitada información disponible.

Por otra parte, la enoxaparina se considera la heparina de bajo peso molecular (HBPM) incluida en la mayor cantidad de estudios con pacientes tratados con angioplastia. Este producto se asocia con adecuada anticoagulación sin necesidad de monitoreo y puede administrarse por vía subcutánea. Si bien se dispone de numerosos ensayos acerca del uso de enoxaparina durante la realización de una angioplastia, ninguno de los protocolos se diseñó para evaluar la mortalidad.

En este contexto, los autores se propusieron el análisis combinado de los datos de los estudios en los que se comparó el uso de enoxaparina y HNF durante una angioplastia coronaria con la suficiente potencia estadística para identificar potenciales diferencias en la letalidad y la seguridad.

### Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed y *Cochrane Database* para identificar los estudios de cohortes y los ensayos clínicos en los cuales se compararon la eficacia y la seguridad de la enoxaparina y la HNF en personas con angioplastia coronaria electiva, primaria o secundaria (posterior a la fibrinólisis). Sólo se incluyeron los ensayos en los cuales participaron sujetos con cardiopatía coronaria y requerimientos de una angioplastia, con un grupo de control tratado con HNF y con mención al menos de las tasas de mortalidad y de hemorragia grave.

La aplicación de los criterios de inclusión motivó la incorporación de 23 protocolos en el análisis, los cuales fueron evaluados por revisores independientes. Se definió como criterio principal de valoración del metanálisis la repercusión de la enoxaparina y la HNF sobre la mortalidad (criterio principal de eficacia) y las hemorragias mayores (criterio principal de seguridad). Entre otros parámetros secundarios se mencionan la combinación de la letalidad y los IAM, así como las



complicaciones de los IAM. Del mismo modo, se completaron metanálisis con restricciones predefinidas según el tipo de angioplastia.

Se aplicaron modelos aleatorios de estimación global del efecto del tratamiento para minimizar la heterogeneidad entre los grupos. Se instrumentaron pruebas de Egger para la elaboración de gráficos de análisis y se llevaron a cabo pruebas de sensibilidad para definir la repercusión de cada estudio individual sobre los resultados globales.

## Resultados

Los 23 estudios incluidos (n = 30 966) correspondían a 12 protocolos controlados y aleatorizados y a 11 ensayos no aleatorizados. La media del seguimiento se extendió por 2.4 meses, pero la mayoría de los estudios (n = 19) se caracterizaban por un control a corto plazo (durante la internación o por 30 días). Un total de 13 943 enfermos (45%) recibieron enoxaparina y 17 023 sujetos (55%) fueron tratados con HNF. En quince ensayos, se indicó un bolo intravenoso de enoxaparina antes de la angioplastia, ya sea con dosis bajas (0.75 mg/kg en cuatro ensayos) o elevadas (0.75 a 1 mg/kg en 12 protocolos, incluido el grupo de dosis de 0.75 mg/kg del estudio STEEPLE). En otros seis ensayos, la enoxaparina se indicó por vía subcutánea y en dos estudios no se informó la dosis o la modalidad de administración. Por otra parte, las dosis de HNF fueron de 60 a 100 UI/kg como bolo intravenoso (en función de la coadministración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa), con posteriores ajustes de acuerdo con los controles de laboratorio.

Los expertos aseguran que, en la cohorte completa (n = 30 966), la enoxaparina se asoció con una reducción del riesgo relativo (RRR) y del riesgo absoluto (RRA) de mortalidad del 34% y el 1.66%, en ese orden (p < 0.001 y número necesario a tratar [NNT] = 60, respectivamente). No se detectaron heterogeneidades o sesgos significativos en este modelo de análisis. Cuando se evaluó sólo a los individuos de mayor riesgo, definidos por un IAM con elevación del segmento ST con necesidad de angioplastia primaria (n = 10 423), la administración de enoxaparina se relacionó con una RRR de 48% (p < 0.001) y una RRA del 2.91% (NNT = 34). Estas diferencias no se correlacionaron con sesgos o heterogeneidades. En el análisis de los grupos de menor riesgo, las tasas de mortalidad no difirieron significativamente en función del tratamiento, si bien se reconoció una tendencia a la reducción de la letalidad entre los individuos tratados con enoxaparina.

De la misma forma, entre los individuos con presencia de hemorragia mayor (n = 30 755), la administración de enoxaparina se asoció con una RRR del 20% (p = 0.009) y una RRA de 1.20% (NNT = 83) para esta complicación. Esta disminución del riesgo pareció más acentuada en los individuos con IAM con elevación del segmento ST y necesidad de angioplastia primaria; en este subgrupo de enfermos se verificó una RRR del 28% y una RRA del 1.9% (p = 0.01 y NNT = 53). Se agrega que, pese a la menor incidencia de hemorragias menores en términos absolutos en los pacientes tratados con enoxaparina, la diferencia entre ambos tratamientos no alcanzó niveles de significación estadística.

En un modelo de análisis secundario, se advirtió que, en comparación con la HNF, la indicación de enoxaparina se asociaba con una RRR del 32% (p < 0.001) y una RRA de 2.01% (NNT = 50) en relación con la combinación de la mortalidad y los IAM. En coincidencia, se comprobó una RRR del 25% (p < 0.001) y una RRA del 1.52% (NNT = 66) para el riesgo de complicaciones de los IAM. Ambos efectos fueron más acentuados entre los pacientes con IAM con elevación del segmento ST que habían requerido una angioplastia primaria.

Se acota que, en los análisis de sensibilidad, se demostró que ninguno de los estudios considerados de modo individual afectaba los resultados globales del metanálisis. No se reconoció heterogeneidad en los análisis de subgrupos, mientras que se advirtió que, en los 14 estudios (n = 10 260) en los que se indicó enoxaparina intravenosa, esta estrategia se asoció con RRR y RRA de hemorragia mayor, en comparación con la administración de HNF (p < 0.001 y NNT = 66, en ese orden).

## Discusión

Según afirman los autores, en este metanálisis se observó que la enoxaparina fue superior a la HNF en la reducción de la mortalidad y las hemorragias durante una angioplastia coronaria, con mayor énfasis en los pacientes con IAM con elevación del segmento ST y necesidad de angioplastia primaria. Los beneficios en la supervivencia (RRR del 34% y RRA de 1.66% en términos de mortalidad) se fundamentan en la disminución concomitante tanto de las complicaciones isquémicas como de las hemorragias. Asimismo, todos los análisis de sensibilidad confirmaron esta diferencia entre ambas opciones de tratamiento, mientras que la evaluación de los subgrupos permitió reconocer que los beneficios sobre la mortalidad y las complicaciones isquémicas eran atribuidos de forma especial a la superioridad de la enoxaparina en sujetos con IAM y elevación del segmento ST.

Por lo tanto, los resultados del presente metanálisis parecen confirmar los datos del estudio aleatorizado ATOLL, en el cual la administración de 0.5 mg/kg de enoxaparina por vía intravenosa se correlacionaba con una reducción de la mortalidad y de los eventos de letalidad de causa cardíaca que requirieron reanimación en el marco de pacientes tratados con angioplastia coronaria primaria. Si bien el RRR del 40% mencionado en el estudio ATOLL no alcanzó niveles significativos, se atribuye esta limitación a la potencia estadística del protocolo. En cambio, en el presente análisis, la RRR se estimó en 38% en la cohorte completa y en 48% en los sujetos de alto riesgo (p < 0.001 para ambas circunstancias). Esta reducción de la letalidad podría relacionarse con los efectos favorables de la enoxaparina en términos de la prevención de las complicaciones isquémicas. En comparación con la HNF, la enoxaparina se caracteriza por su mayor estabilidad y por propiedades farmacocinéticas más predecibles, con óptimo nivel de anticoagulación en el 90% de los pacientes al momento del procedimiento, en forma independiente de la vía de administración. Se especula que las propiedades antiinflamatorias de la enoxaparina sobre el endotelio podrían desempeñar un papel adicional en la prevención de las complicaciones isquémicas.

Asimismo, se postula que el mejor índice de seguridad de la terapia con enoxaparina podría contribuir a la reducción de las tasas de mortalidad. En modelos previos, se ha informado que las hemorragias y las transfusiones se asocian con efectos deletéreos y con repercusiones adversas sobre el pronóstico y la mortalidad. La reducción del 20% en las tasas de hemorragias mayores fue congruente en todos los subgrupos, con excepción de los estudios en los que se comparó la indicación de enoxaparina subcutánea y HNF. Aunque la reducción más acentuada del riesgo de hemorragia mayor pareció observarse con el uso de enoxaparina intravenosa, la interacción no resultó significativa, como probable consecuencia de la heterogeneidad en el nivel de riesgo de los pacientes tratados con este producto por vía subcutánea o intravenosa.

## Conclusiones

En el contexto de las angioplastias coronarias, la administración de enoxaparina parece asociarse con mejores

resultados en términos de la mortalidad por todas las causas y las complicaciones hemorrágicas e isquémicas que la terapia con HNF. Esta superioridad parece ser más destacada en los sujetos con IAM y elevación del segmento ST que requieren una angioplastia primaria. En virtud de su disponibilidad y bajo costo, los autores concluyen sugiriendo que la enoxaparina es una estrategia destacada para mejorar el pronóstico de estos enfermos.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130384](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130384)



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

## Novedades seleccionadas

### 8 - El Efecto de la Derivación hacia otros Centros en la Supervivencia de los Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio

Shen Y, Hsia R

JAMA, Sep 2011

Según un estudio reciente realizado en los Estados Unidos, el estado actual de los servicios de emergencias se caracteriza por un aumento en la utilización de recursos y una disminución de su disponibilidad. Esto deriva en tiempos de espera más prolongados, médicos sobrecargados y trastornos para los servicios de ambulancias.

Las derivaciones hacia otros centros, de práctica cuando las salas de emergencia están temporalmente cerradas por falta de disponibilidad o de recursos, pueden ser deletéreas, especialmente en los casos en que el tiempo es vital, como en un infarto agudo de miocardio (IAM). Estas derivaciones obedecen a distintos motivos, como superpoblación, falta de personal, falta de determinadas especialidades (trauma, neurocirugía), falta de camas o de servicios especializados (cuidados intensivos, unidad coronaria).

No hay demasiados estudios de revisión sistemática de evidencia empírica acerca de las consecuencias de las derivaciones hacia otros centros. Un trabajo reciente llevado a cabo en Nueva York indicó una asociación entre altos niveles de derivaciones y un aumento en las tasas de mortalidad por IAM, aunque no pudo establecer una relación directa.

En el estudio aquí presentado, los autores revisaron el 100% de los reclamos diarios de Medicare y de los registros de derivaciones hacia otros centros de servicios de emergencias médicas en cuatro distritos de California (Los Angeles, San Francisco, San Mateo y Santa Clara), para evaluar la relación entre estas derivaciones y la evolución de la salud de los pacientes con IAM, e investigar una posible relación entre el cierre temporal de admisiones en una sala de emergencias para un paciente con IAM, en función de las horas de derivaciones hacia otros centros, y las tasas de mortalidad.

La interrupción temporal de la admisión en una sala de emergencias puede reflejar un desequilibrio entre la demanda y la disponibilidad de recursos. Esta interrupción puede tener consecuencias tanto para los pacientes no ingresados como para los ingresados en dicho servicio. En el primer caso, las derivaciones implican un retraso en el tratamiento que podría empeorar el pronóstico del IAM; incluso si el retraso es escaso, el paciente podría terminar ingresado en un servicio menos adecuado para su atención (por ej.: que no tenga la posibilidad de efectuar un cateterismo). En el caso de los ingresados en el servicio, ya sea porque arribaron antes de la interrupción, o porque llegaron en transportes particulares o por otro motivo, también pueden sufrir demoras o menor calidad en su atención.

Las derivaciones hacia otros centros también pueden afectar a los pacientes de los hospitales cercanos, que recibirán a los pacientes derivados, por la sobrecarga de tareas. El modelo conceptual descrito en este estudio plantea la hipótesis de que a más horas de derivación, peor el pronóstico tanto de los pacientes derivados a otro centro como de los atendidos en el área afectada.

Se obtuvieron los registros diarios de derivaciones hacia otros centros entre 2000 y 2006 en cada distrito analizado, específicos para cada sala de emergencias y centro de trauma, y con información referida a los tiempos de demora y a los motivos de la derivación. Se excluyeron los casos referidos a centros de trauma o psiquiátricos y a derivaciones por falta de neurocirugía o tomografía computarizada, ya que éstas no afectarían los casos de IAM.

Entre los datos de los pacientes se obtuvo su domicilio postal y el de la sala de emergencias más cercana, y se calculó el tiempo de viaje entre uno y otro. También se identificaron los niveles de derivaciones de la sala de emergencias más cercana en un día en que un paciente sufría un IAM al fusionar los datos de admisión con el grado de derivaciones.

Se identificó una población con IAM con los datos de registros de *Medicare Provider Analysis and Review* por los códigos diagnósticos correspondientes, cantidad de ingresos entre 2000 y 2001 y distrito de residencia. Estos datos se cruzaron con los certificados de defunción hasta el fin de marzo de 2006. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de IAM previo en los últimos 12 meses, una estancia hospitalaria de un día (por la posibilidad de un diagnóstico inicial de IAM no confirmado después), y falta de cobertura continua por Medicare A en los 12 meses anteriores. También se excluyó el 24% de la población no ingresada por la sala de emergencias, y el 11% ingresado en hospitales situados a más de 100 millas de su domicilio postal (por la posibilidad de que no habitase allí o fueran ingresados estando lejos de su domicilio).

Se compararon los porcentajes de pacientes con IAM fallecidos dentro de los 7 días, 30 días, 90 días, 9 meses y 1 año, cuando la sala de emergencias más cercana funcionaba normalmente y cuando indicaba derivaciones hacia otros centros, con lo cual cada sala funcionó como su propio control. Esto permitió eliminar la influencia de diferencias en tasas iniciales de mortalidad, calidad de atención, tipo de población, u otros factores de confusión.

Se definieron cuatro categorías de tiempo de derivaciones hacia otros centros: 0 horas (grupo de referencia), < 6 horas, 6 a 12 horas, y  $\geq$  12 horas.

En los análisis se contemplaron además las características demográficas (edad, sexo, raza, comorbilidades) y se efectuaron ajustes por enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar crónica, demencia, insuficiencia renal crónica, diabetes, hepatopatía o cáncer, al momento del ingreso. También se contemplaron las características del hospital receptor (público o privado, capacidad, camas disponibles, tasas globales de mortalidad y su tendencia a lo largo del tiempo y estacional).

La muestra final incluyó 13 860 pacientes, de 508 áreas determinadas según el código postal. Se identificaron 149 salas de emergencia como las más cercanas a estos pacientes. La duración media (desviaciones estándar) diaria de las derivaciones fue de 7.9 horas (6.1), con un pico estacional en invierno.

Al combinar los datos referidos a las derivaciones con los de los pacientes, se excluyeron 2 235 cuya sala de emergencias más cercana no había estado expuesta a ninguno de las tres categorías de tiempo de derivaciones (< 6 horas, 6 a 12 horas, o  $\geq$  12 horas) y se excluyeron los registros de derivaciones de 2006 por cuestiones metodológicas. El análisis multivariado incluyó en total 11 625 pacientes. De ellos, 3 541 fueron ingresados por IAM cuando la sala de emergencias más cercana no indicaba derivaciones, 3 357 cuando hubo derivaciones < 6 horas, 2 667 cuando las derivaciones fueron de 6 a 12 horas, y 2 060 cuando las derivaciones fueron  $\geq$  12 horas. En el primer grupo, 1 034 pacientes (29%) murieron dentro del año de su



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

ingreso; en los demás grupos los fallecidos dentro del año fueron 1 028 (31%), 794 (30%) y 731 (35%), respectivamente.

No se vieron diferencias en las características demográficas de los pacientes que tuvieron los distintos períodos de derivaciones hacia otros centros, salvo una mayor proporción de pacientes de raza negra en relación con las derivaciones  $\geq 12$  horas (231 [11%] frente a 203 [6%] en el grupo sin demora). Una vez ingresados, se detectaron diferencias relacionadas con el tratamiento recibido; los que fueron sometidos a cateterismo en el grupo con  $\geq 12$  horas de derivaciones fueron 860 (42%) y en el grupo sin derivaciones, 1 750 (49%); los sometidos a una intervención coronaria percutánea fueron 489 (24%) y 1 105 (31%), respectivamente.

Cuando la sala de emergencias más cercana presentaba demora (reflejada en las derivaciones hacia otros centros) la proporción de pacientes internados en hospitales con servicio de cateterismo fue menor (1 611 [78%] frente a 3 066 [87%] cuando no había demoras); esto implicaría que los hospitales con dicho recurso presentan demoras de admisión con más frecuencia.

Los hospitales privados recibieron más cantidad de pacientes en casos de derivaciones  $\geq 12$  horas en la sala de emergencia más cercana (346 [17%] y 259 [7%], respectivamente); esto también se observó en los hospitales públicos (255 [13%] y 336 [9%], en orden respectivo).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad entre el grupo que no sufrió derivaciones y el que sufrió derivaciones  $< 12$  horas. En quienes sufrieron derivaciones  $\geq 12$  horas las tasas de mortalidad fueron mayores de 30 días respecto de los que no sufrieron demoras en su admisión (392 pacientes [19%] y 545 [15%] respectivamente), a los 90 días (537 [26%] y 762 [22%]), a los 9 meses (680 [33%] y 980 [28%]) y al año (731 [35%] y 1 034 [29%]).

Los diversos análisis de sensibilidad efectuados no modificaron significativamente los resultados obtenidos.

Según los autores, éste es el primer estudio multicéntrico que utiliza datos diarios de las derivaciones hacia otros centros y los resultados clínicos de pacientes con IAM. Los resultados indican que cuando la sala de emergencias más cercana indica derivaciones, la proporción de pacientes ingresados en hospitales con servicio de cateterismo es menor, y la ingresada en hospitales privados y públicos es mayor. Se halló una asociación entre la duración de las derivaciones y las tasas de mortalidad; cuando la sala más cercana indicaba derivaciones  $\geq 12$  horas las tasas superaban en alrededor de tres puntos porcentuales las observadas cuando no había derivaciones. Estas diferencias se mantuvieron incluso en las cifras correspondientes al año.

Las derivaciones hacia otros centros pueden afectar tanto a los pacientes derivados a otro centro de atención como a los atendidos en el centro que indica la derivación. El estudio no pudo individualizar los pacientes derivados de los atendidos allí (por ej.: transportados en forma particular), por lo que no pudo determinarse el mecanismo por el cual las derivaciones afectan la evolución de los pacientes. Los resultados, por ende, no respaldan una relación de causalidad.

La derivación hacia otros centros es una práctica frecuente, más habitual en medios urbanos. La asociación con mayores tasas de mortalidad se observó en casos de derivaciones de  $\geq 12$  horas, las cuales se identificaron en el 25% de los registros diarios. Lo notable es que estas derivaciones prolongadas fueron más comunes en invierno y en áreas más densamente pobladas, lo que refleja el aumento de la demanda de los servicios de emergencia. Estos hallazgos demuestran la necesidad de implementar estrategias para la distribución adecuada de recursos para evitar la saturación de los servicios y las derivaciones, en especial en casos en los que los retrasos son tan importantes como es un IAM.

Como limitaciones, los autores mencionan la identificación de la sala de emergencias más cercana sobre la base del código postal de los pacientes registrado en sus archivos, que no necesariamente corresponda a su residencia. La población analizada fue predominantemente de edad avanzada (50% a 60% de los casos de IAM), por lo que los resultados no serían aplicables a la población general, y los distritos investigados presentan proporciones de personas de raza negra y pertenecientes a otras minorías mucho menores que en la generalidad de los Estados Unidos, y el porcentaje de pobladores rurales también es menor. Esto impide la generalización de los resultados a zonas rurales. Otra limitación podría ser la exclusión de pacientes fallecidos antes de llegar a la sala de emergencias.

Las derivaciones hacia otros centros son un reflejo de los problemas de acceso al sistema de salud que no dependen del paciente. Se observó una relación sustancial entre derivaciones prolongadas y aumentos en las tasas de mortalidad en pacientes con IAM. Aunque no se dilucidaron los mecanismos subyacentes a esta asociación, los autores sugieren la necesidad de políticas más integradoras entre la atención prehospitalaria y la intrahospitalaria y que eviten las derivaciones mencionadas.

Se necesitan además estudios que esclarezcan los mecanismos de la asociación entre las derivaciones y la mortalidad y si dicha asociación se presenta en pacientes más jóvenes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123871](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123871)

## 9 - Determinan la Eficacia y la Seguridad del Tratamiento Combinado con Simvastatina más Ezetimibe en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Baigent C, Landray M, Collins R y colaboradores

Lancet, Jun 2011

Si bien se sabe que la enfermedad renal crónica (ERC) aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, la forma de prevenir dichos eventos en esta población todavía no se conoce con precisión. Los metanálisis de estudios controlados en pacientes sin ERC confirmaron que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de muerte por enfermedad coronaria (EC), la frecuencia de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y la necesidad de procedimientos de revascularización. La disminución es de alrededor de un quinto por cada mmol/l de descenso en los niveles del colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En cambio, la terapia modifica poco la incidencia de ACV hemorrágico y de muerte por causas no relacionadas con la EC. En las personas con función renal normal (índice de filtrado glomerular [IFG]  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), los eventos cardiovasculares obedecen esencialmente a enfermedad aterosclerótica y el beneficio asociado con las estatinas parece ser independiente de la función renal. En cambio, cuando el IFG disminuye por debajo de los 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> surgen otros mecanismos fisiopatogénicos. En este contexto, la rigidez arterial y las calcificaciones vasculares, los cambios estructurales cardíacos y la estimulación simpática excesiva contribuyen a la aparición de arritmias y de insuficiencia cardíaca (IC). Por lo tanto, un interrogante que todavía no tiene respuesta es si la terapia destinada a reducir los niveles del LDLc sigue siendo eficaz en los sujetos con ERC.

El *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) tuvo por finalidad determinar la eficacia y la seguridad de la disminución

de los niveles de LDLc en más de 9 000 pacientes con ERC. Debido a que en estos enfermos las dosis altas de simvastatina se asocian con un mayor riesgo de miopatía, los pacientes fueron tratados con simvastatina en dosis bajas (20 mg/día) en combinación con ezetimibe en dosis de 10 mg diarios. En trabajos anteriores se confirmó la eficacia y la tolerabilidad del esquema mencionado.

El SHARP abarcó 9 270 pacientes de 40 años o más con ERC (niveles de creatinina en plasma de al menos 1.7 mg/dl en los hombres y 1.5 mg/dl en las mujeres); 3 023 enfermos estaban dializados. Los participantes no tenían antecedentes de IAM o de revascularización coronaria.

Luego de las 6 semanas iniciales que permitieron conocer la adhesión de los pacientes a la terapia farmacológica, los participantes fueron asignados a recibir la combinación de simvastatina más ezetimibe (S/E), simvastatina en dosis de 20 mg/día o placebo durante un año. Esta primera fase tuvo por finalidad conocer la seguridad del agregado del ezetimibe al tratamiento con simvastatina en los sujetos con ERC. Al año, los participantes inicialmente tratados con simvastatina fueron reasignados a la terapia combinada o a placebo. El estudio tuvo un diseño de doble ciego y doble simulación. En la asignación a la terapia se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la raza, la diálisis, el antecedente de diabetes y la presión arterial sistólica. El reclutamiento tuvo lugar entre 2003 y 2006; los enfermos fueron seguidos durante 4 años como mínimo. Se realizaron estudios de laboratorio a los 2, 6 y 12 meses, a los 2.5 años y al final del estudio para la determinación de los valores de creatinina quinasa, transaminasas, creatinina y perfil de lípidos. En cada control se evaluaron los efectos adversos y la adhesión a la terapia. El parámetro primario de análisis fue la incidencia de un primer evento cardiovascular mayor: IAM no fatal, muerte por EC, accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico y cualquier procedimiento de revascularización. Durante el seguimiento también se registró la aparición de otros eventos: paro cardíaco, angina de pecho, IC, ACV de cualquier tipo, ataque isquémico transitorio, procedimientos de revascularización en cualquier lecho vascular, angiografía, amputación, inicio de diálisis, trasplante renal, insuficiente renal, cáncer, miopatía, rhabdomiólisis y trastornos hepáticos. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de orden logarítmico.

En total, 4 650 enfermos recibieron S/E (4 193 desde el inicio y 457 luego de la reasignación al año) y 4 620 pacientes fueron asignados a placebo (4 191 desde el comienzo y 429 al año). Las características clínicas y demográficas basales fueron semejantes en los dos grupos. La edad promedio de los participantes fue de 62 años y el 63% era de sexo masculino. La presión arterial promedio era de 139/79 mm Hg, en tanto que la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 27 kg/m<sup>2</sup>. El 23% tenía diabetes y el 15% presentaba antecedentes de enfermedad vascular (angina, ACV o enfermedad vascular periférica). El 72% de la cohorte era de raza blanca.

El 33% de los enfermos (n = 3023) estaba en tratamiento con diálisis al momento del reclutamiento (27% en hemodiálisis y 5% en diálisis peritoneal). La concentración promedio del LDLc fue menor en los pacientes dializados. El IFG promedio (estimado con la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*) fue de 26.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Según la clasificación de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, el 36% tenía ERC en estadio 3 (IFG de 30 a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); el 43% presentaba ERC en estadio 4 (IFG de 15 a 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y el 20% tenía ERC en estadio 5 (IFG < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). El 20% de los enfermos no dializados presentaba un cociente urinario de albúmina y creatinina (CAC) inferior a 30 mg/g; el 38% tenía un CAC de 30 a 300 mg/g y el 42% presentaba un CAC superior a 300 mg/g. La mediana del seguimiento fue de 4.9 años.

Durante el seguimiento, un menor número de pacientes del grupo activo interrumpió el tratamiento (33% en comparación con 36.1% en el grupo placebo). El fenómeno se atribuyó esencialmente a que una mayor cantidad de enfermos del grupo control inició la terapia con otras estatinas (9.6% y 14.6% en el mismo orden; p < 0.001). Los índices de interrupción por efectos adversos y por efectos adversos graves no fueron más altos en los pacientes que recibieron terapia combinada.

El análisis de eficacia en la población con intención de tratar reveló una diferencia promedio en los niveles del LDLc de 0.85 mmol/l entre los sujetos tratados con S/E o con otras estatinas (61% de la totalidad de la cohorte) y los enfermos que permanecieron sin terapia con estatinas.

Durante el período del estudio se registraron 526 (11.3%) primeros eventos cardiovasculares mayores (IAM no fatal, muerte por EC, ACV no hemorrágico y revascularización arterial) entre los 4 650 enfermos que recibieron S/E y 619 eventos (13.4%) en los 4 620 pacientes del grupo placebo: reducción proporcional significativa del 17% en el grupo activo respecto del grupo control (*relative risk* [RR]: 0.83; IC 95%: 0.74 a 0.94; p = 0.0021).

El tratamiento con S/E se asoció con una disminución no significativa del número de eventos coronarios mayores (IAM no fatal y muerte por EC; RR: 0.92; IC 95%: 0.76 a 1.11; p = 0.37) con menos IAM no fatales (RR: 0.84; p = 0.12) pero sin diferencias importantes en la mortalidad por EC (RR: 1.01; p = 0.95).

Los pacientes que recibieron S/E tuvieron una reducción significativa de la incidencia de ACV no hemorrágico (2.8% respecto de 3.8%; RR: 0.75; IC 95%: 0.60 a 0.94; p = 0.01) esencialmente atribuible a la disminución importante de la frecuencia de ACV isquémicos (RR: 0.72; p = 0.073). El número de enfermos con ACV hemorrágico fue mayor (aunque no en forma significativa) en los pacientes que recibieron S/E (RR: 1.21; p = 0.4). En cambio se comprobó un descenso significativo de los ACV de cualquier tipo en el grupo activo (RR: 0.81; p = 0.04).

El tratamiento con S/E también disminuyó significativamente la incidencia de procedimientos de revascularización arterial (6.1% en comparación con 7.6% en el grupo control; RR: 0.79; IC 95%: 0.68 a 0.93; p = 0.0036), sin indicios de heterogeneidad importante entre la reducción de los procedimientos de revascularización coronaria (RR: 0.73; p = 0.0027) y las revascularizaciones en otras arterias (RR: 0.90; p = 0.36). Igualmente, para los procedimientos de revascularización coronaria no se comprobó heterogeneidad importante entre la disminución de las intervenciones coronarias percutáneas (RR: 0.71; p = 0.0063) y las cirugías de derivación con injerto (RR: 0.75; p = 0.13). Ningún indicio sugirió que la magnitud de la insuficiencia renal o el IMC influyeran en el efecto del tratamiento.

La terapia con S/E se asoció con una reducción no significativa del número de muertes por causas cardíacas (RR: 0.93; p = 0.38) y de fallecimientos por ACV (RR: 0.87; p = 0.39). En cambio, la mortalidad por otras causas vasculares fue semejante en los dos grupos (RR: 1.05; p = 0.83). La asignación a S/E se vinculó con un aumento no significativo de las muertes por cualquier causa no vascular (RR: 1.09; p = 0.13). En cambio, no se asoció con efectos significativos sobre los fallecimientos de cualquier etiología (RR: 1.02; p = 0.63) ni con una mayor incidencia de cáncer (RR: 0.99; p = 0.89). Tampoco se registró una mayor frecuencia ni un aumento de la mortalidad asociada con cánceres particulares.

El tratamiento con S/E no se asoció con aumentos sustanciales de la creatinina quinasa; se registraron pocos casos de miopatía de cualquier gravedad y no se observaron más casos de rhabdomiólisis. La mayor incidencia de miopatía fue

sólo de alrededor de 2 por 10 000 pacientes por año de tratamiento combinado ( $n = 9$ , 0.2% respecto de  $n = 5$ , 0.1% en el grupo control). La terapia con S/E no se vinculó con un mayor riesgo de incremento persistente de las transaminasas hepáticas, de hepatitis, de litiasis vesicular o de pancreatitis.

Entre los 6 247 enfermos no dializados al momento del reclutamiento, el tratamiento con S/E no indujo deterioro de la función renal a juzgar por la necesidad de iniciar la terapia con diálisis, de trasplante o por la duplicación de los niveles de la creatinina.

Los resultados del estudio SHARP indican que la disminución de la concentración de LDLc mediante la combinación de S/E se asocia con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC de diversa gravedad. La disminución de los eventos cardiovasculares en asociación con el descenso del LDLc fue esencialmente igual en los distintos subgrupos definidos por edad, sexo, presencia de diabetes, antecedente de enfermedad vascular y perfil basal de lípidos. Por lo tanto, añaden los autores, los hallazgos del SHARP son aplicables a la mayoría de los enfermos con ERC.

La disminución promedio del LDLc de 0.85 mmol/l se acompañó de una reducción significativa del 17% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, un beneficio similar al que se registró en el *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* en el cual se observó una reducción de la frecuencia de IAM o de muerte por EC, de ACV o de revascularización coronaria en asociación con la terapia con estatinas (disminución de un quinto por cada descenso del LDLc en 1 mmol/l).

Aunque el SHARP no estuvo específicamente diseñado para evaluar la frecuencia de eventos cardiovasculares en los pacientes dializados y no dializados, ningún indicio sugiere diferencias importantes en los efectos del tratamiento entre ambos grupos. Más aun, la disminución del LDLc fue semejante en la insuficiencia renal en estadio 3, 4 y 5 y en los sujetos dializados.

Los autores recuerdan que la combinación de ezetimibe más simvastatina induce reducciones en los valores de LDLc semejantes a las que se logran con dosis muy superiores de estatinas, de manera tal que la terapia combinada sería una estrategia particularmente beneficiosa para los enfermos de riesgo elevado, en quienes el uso de estatinas en dosis altas podría ser más peligroso.

En conclusión, afirman los expertos, la terapia con 20 mg de simvastatina más 10 mg diarios de ezetimibe es segura y eficaz para reducir los niveles del LDLc y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con ERC avanzada. El tratamiento no se asocia con complicaciones especiales en este tipo de enfermos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123876](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123876)

## 10 - Evalúan la Relación entre Distintas Terapias Farmacológicas Antitabáquicas y el Riesgo de Conducta Suicida y Depresión

Moore T, Furberg C, Singh S y colaboradores

PLoS One 6(11), 2011

Las terapias farmacológicas para dejar de fumar incluyen una variedad de productos de reemplazo de la nicotina, así como fármacos como el bupropión y la vareniclina. Con ambos fármacos han sido informados efectos adversos psiquiátricos graves, entre ellos, conductas suicidas y depresión. Sin

embargo, algunos estudios epidemiológicos han informado una mayor incidencia de pensamientos y conductas suicidas en fumadores que en ex fumadores, aunque esto podría deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas más que a un posible efecto de la exposición a la nicotina. Asimismo, la disforia y el estado de ánimo depresivo han sido descritos entre los posibles síntomas de abstinencia a la nicotina, aunque se sugiere que la depresión no sería un síntoma frecuente en este caso (los síntomas característicos son irritabilidad, insomnio y aumento de peso).

El uso del tabaco es responsable de una de cada cinco muertes por año en los Estados Unidos, y es considerado como una de las formas de drogadependencia más resistentes al tratamiento. De hecho, el 36% de los fumadores de ese país intentan dejar de fumar cada año, pero sólo el 3% lo logra por un lapso de 6 meses o más.

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar comparativamente los perfiles de seguridad neuropsiquiátricos de la vareniclina, el bupropión y los productos de reemplazo de la nicotina con respecto a las conductas suicidas/ autodestructivas y la depresión.

Los informes de casos utilizados para el estudio fueron extraídos de la base de datos de efectos adversos informados a la *Food and Drug Administration (FDA)* de los Estados Unidos entre 1998 y septiembre de 2010. Se seleccionaron aquellos casos con resultados graves para la salud, definidos como muerte, incapacidad, defectos congénitos, necesidad de hospitalización inicial o prolongada, eventos de alto riesgo y eventos que requieren una intervención con el fin de prevenir un daño.

Los casos analizados tenían relación con la vareniclina, el bupropión indicado para dejar de fumar y los productos de reemplazo de la nicotina, independientemente de su vía de administración. Asimismo, se utilizó un grupo comparativo medicado con antibióticos para calcular las tasas de este tipo de eventos en una población sana que estaba recibiendo un tratamiento farmacológico a corto plazo.

Dado que los casos evaluados con frecuencia contaban con la administración simultánea de una o más drogas al momento de informar el evento, se analizó la influencia de la terapia concomitante. De esta manera, se identificaron 58 fármacos con advertencias sobre conductas suicidas en sus prospectos, entre los que se estaban presentes la vareniclina y el bupropión.

Asimismo, el criterio principal de valoración consistió en un criterio compuesto por la presencia de conductas suicidas/ autodestructivas y depresión, aunque ambos factores también fueron analizados individualmente.

Se identificó un total de 17 290 casos que reunían los criterios para efectos adversos graves, entre los que se incluían 13 243 casos pertenecientes a la población bajo tratamiento contra el tabaquismo y 4 047 al grupo comparativo tratado con antibióticos. En el grupo que recibió terapia antitabáquica, 3 249 casos (25%) presentaban depresión o conductas suicidas/autodestructivas, en comparación con 48 casos (1%) en el grupo comparativo. De los 3 249 casos con depresión o conductas suicidas/antidestructivas, 2 925 (90%) correspondían al grupo tratado con vareniclina, 229 (7%) al grupo que recibió bupropión y 95 (3%) al de reemplazo de nicotina.

Comparado con el tratamiento de reemplazo de nicotina, la vareniclina obtuvo un *odds ratio* (OR) de 8.4, y el bupropión, de 2.9. Al comparar la vareniclina con el bupropión, el OR fue de 2.9. Asimismo, al hacer la comparación con el grupo tratado con antibióticos, se obtuvo un OR elevado para las tres terapias antitabáquicas, aunque en distinto grado (vareniclina, OR 36.6; bupropión, OR 12.5; productos de reemplazo de la nicotina, OR 4.3). Estos resultados se mantuvieron prácticamente constantes aun luego de excluir los informes

que indicaban terapias concomitantes con cualquiera de las 58 drogas que presentaban advertencias en sus prospectos respecto de la posibilidad de asociación con conductas suicidas.

Por otra parte, las cefaleas y el dolor fueron los síntomas inespecíficos no asociados con las drogas en estudio informados con mayor frecuencia. Estos síntomas estaban presentes en el 8% de los casos de personas que recibían terapia para dejar de fumar, aunque las diferencias entre los tres grupos de tratamiento no resultaron ser estadísticamente significativas. De todos modos, los síntomas se informaron con mayor frecuencia en los pacientes bajo terapia antitabáquica que en el grupo comparativo que recibía tratamiento antibiótico. Si bien la diferencia era pequeña, este resultado podría tener relación con los síntomas de abstinencia a la nicotina.

A partir de los resultados del estudio, los autores plantean tres conclusiones principales en relación con la presencia de conductas suicidas/autodestructivas o de depresión en el tratamiento farmacológico para dejar de fumar. En primer lugar, el riesgo de efectos adversos graves fue mayor entre los pacientes tratados con reemplazo de nicotina que en la población general a la que se le prescribió antibióticos, lo cual sugiere un riesgo más alto para la población que utiliza un tratamiento farmacológico antitabáquico. En segundo lugar, el bupropión presenta un riesgo adicional cuando se lo utiliza con este fin, comparado con los productos de reemplazo de la nicotina. Finalmente, la vareniclina tiene un riesgo notablemente elevado en comparación con cualquiera de los otros tratamientos, aun luego del ajuste por posibles factores confundidores.

En general, el incremento del riesgo de conductas suicidas/autodestructivas asociado con el uso de vareniclina no fue claramente establecido en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo con esta droga antes de su aprobación, si bien se informó un incremento en la tasa de efectos colaterales psiquiátricos cuando se incluyeron los trastornos del sueño, así como una mayor incidencia (aunque no estadísticamente significativa) en los trastornos del estado de ánimo. Esto puede deberse a varias razones. Por un lado, los ensayos clínicos fueron diseñados para medir eficacia, pero no para detectar efectos adversos poco frecuentes. Este tipo de conductas constituye un evento relativamente raro para cualquier tipo de droga aprobada. Además, la exposición de los pacientes a la vareniclina en los ensayos de fase II y fase III fue relativamente baja. Por lo tanto, es posible que se haya subestimado el riesgo real, dado que pocos ensayos clínicos han utilizado un método sistemático de detección de efectos adversos.

De todos modos, los autores reconocen que el estudio presenta varias limitaciones. Por una parte, el sólo hecho de informar un caso no prueba que el fármaco sea la causa directa del efecto observado. Asimismo, no fue posible evaluar cada caso en forma individual con el fin de determinar el tiempo de comienzo, las posibles causas alternativas, el efecto de la interrupción del tratamiento o la calidad del informe. Por otra parte, el número total de casos analizados fue considerablemente alto y se tomó en cuenta un período extenso, lo cual brinda información estadísticamente significativa acerca de la asociación entre la vareniclina y los criterios evaluados. Sin embargo, se requiere un diseño diferente para poder calcular la incidencia de estos efectos adversos.

En el estudio se utilizó un grupo tratado con reemplazo de la nicotina como representante de la población en tratamiento farmacológico para dejar de fumar; no obstante, no puede excluirse la posibilidad de que el reemplazo de nicotina pueda haber aumentado o disminuido levemente el riesgo de conductas suicidas/autodestructivas o de depresión. Por último, es probable que el número de casos de eventos adversos

asociados con bupropión haya sido subestimado debido a que en muchos de estos no se contaba con información sobre la indicación de la droga, por lo que se incluyó solamente a aquellos en que ésta fue prescrita para dejar de fumar. El riesgo para la vareniclina también pudo haber sido subestimado dado que la droga estuvo disponible en el mercado en sólo cuatro de los casi trece años que duró el período en estudio.

Si bien las conductas suicidas/autodestructivas y la depresión son efectos adversos importantes para la vareniclina, no son los únicos. Se ha informado que este fármaco se asocia con agresión y violencia, además de sus efectos sobre la visión, la cognición y el control motriz. A su vez, el uso de vareniclina ha sido relacionado con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares graves, así como con hipersensibilidad, angioedema y efectos adversos cutáneos de alto riesgo.

Aunque cada vez hay más información que respalda el concepto de que la vareniclina incrementa notablemente el riesgo de efectos adversos psiquiátricos, aún no se ha establecido la frecuencia con que tienen lugar estos eventos. El cálculo de esta incidencia requerirá futuros estudios sobre amplias cohortes.

En consecuencia, el perfil de seguridad de la vareniclina hace que este fármaco no deba ser utilizado como droga de primera línea para el tratamiento contra el tabaquismo, por lo que sólo debería ser prescrita luego del fracaso con el tratamiento de reemplazo de nicotina, con el bupropión o con una combinación de ambos. Además, debería llevarse a cabo un examen psiquiátrico previo a su prescripción con el fin de detectar riesgo de conductas violentas o suicidas. Esta droga no debería prescribirse en personas que desempeñan determinadas tareas, tales como pilotos de avión, controladores aéreos, militares, policías, conductores de camiones o de ómnibus y profesionales de la salud que trabajan en el servicio de emergencias.

En conclusión, la vareniclina presenta un incremento significativo en el riesgo de depresión y conductas suicidas/autodestructivas. El exceso de riesgo persiste aun después del ajuste por diversos factores. Por su parte, el bupropión indicado para dejar de fumar también presenta un incremento en dicho riesgo, pero de menor grado que la vareniclina. Estos hallazgos, junto con otros problemas relacionados con su perfil de seguridad, hacen que la vareniclina no deba ser utilizada como tratamiento de primera línea para dejar de fumar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/126466](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/126466)

## 11 - La Presencia de Insuficiencia Mitral Significativa Permite Predecir la Capacidad de Ejercicio de los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Sistólica

*Trivi M, Thierer J, Ronderos R y colaboradores*

**Revista Española de Cardiología**, Sep 2011

Suele ser frecuente que la capacidad de ejercicio de un paciente con insuficiencia cardíaca no se correlacione con el valor de la fracción de eyección (FE). Mediante distintas hipótesis como la de la función diastólica preservada, la de la vasodilatación periférica y la de la función ventricular derecha se ha intentado dar explicación a este hecho. Recientemente se halló que la presencia de insuficiencia mitral (IM) se asocia con la disminución de la capacidad de ejercicio y que se comporta como determinante de ésta en los sujetos con

insuficiencia cardíaca, lo que puede valorarse de modo confiable y económico mediante una prueba de marcha de 6 minutos (PM6). El objetivo de este trabajo consistió en la detección de las variables ecocardiográficas vinculadas con una baja tolerancia al ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica.

Los autores realizaron un trabajo descriptivo que contó con la colaboración de los servicios de cardiología y de diagnóstico por imágenes de una institución del ámbito privado de la Argentina. Se reclutaron 150 participantes con insuficiencia cardíaca crónica estable cuya FE era menor del 40%. Fueron excluidos los individuos que presentaron un tórax inadecuado, valvulopatía aórtica o arritmias significativas. Todos ellos fueron evaluados mediante el examen físico, electrocardiograma, análisis de laboratorio, ecocardiograma Doppler color, bioimpedancia para la determinación de la composición corporal y la PM6. Todas las evaluaciones ecocardiográficas fueron efectuadas por dos profesionales experimentados y siguieron el mismo protocolo. Se determinó la FE con el método biplanar de Simpson y se registró el Doppler tisular en los anillos mitral y tricuspídeo. Se midió la velocidad pico sistólica, la diastólica temprana (E') y tardía (A'), el retraso electromecánico de cada segmento y el período preeyectivo de ambos ventrículos en modo Doppler cuantitativo. Se consideró como significativa la IM en las formas moderada y grave. La PM6 también fue supervisada por dos profesionales entrenados y los pacientes fueron agrupados de acuerdo con la distancia alcanzada (menos de 290 m y 290 m o más). El análisis estadístico se hizo mediante las pruebas de Student y de *chi* al cuadrado y se realizó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre las distintas variables. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

La población estudiada fue de predominio del sexo masculino, de mediana edad, con una buena clase funcional. Se encontró IM en 112 participantes, de los que 72 presentaban una forma leve (48% de la muestra), en 30 fue moderada (20%) y en 10 sujetos fue grave (7%). Si bien ambos grupos tenían similares diámetros cavitarios, el área auricular izquierda fue mayor ( $27 \pm 1$  frente a  $24 \pm 1$  cm<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ) y la FE fue menor ( $27 \pm 1\%$  frente a  $29 \pm 1\%$ ;  $p = 0.05$ ) en el grupo que caminó menos de 290 m. Este grupo presentaba una tendencia a tener mayores volúmenes ventriculares.

Mediante el empleo del modo Doppler se halló que los sujetos de este grupo tenían una mayor presión sistólica pulmonar y mayor velocidad de llenado rápido del flujo mitral anterógrado.

La proporción de participantes con IM es mayor en quienes recorrieron una menor distancia en la PM6 (18% frente a 36%,  $p = 0.02$ ). En el análisis de regresión logística múltiple se halló que la presencia de IM moderada a grave se asoció en forma independiente con una menor distancia caminada (*odds ratio* 3.44; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.02-11.66;  $p < 0.05$ ). Además, se observó que el área auricular izquierda fue el único factor predictivo independiente de la distancia recorrida y que la presencia de IM significativa fue el único factor ecocardiográfico independiente de la mortalidad a 2 años (Índice de riesgo = 6.46; IC 95%: 2.3-18.1;  $p > 0.01$ ).

Los investigadores consideran que éste es el primer trabajo en el que encuentran que la presencia de IM significativa podría ser el único factor predictivo independiente del desempeño en la PM6. Si bien tradicionalmente se consideró que la IM sería un epifenómeno de la miocardiopatía dilatada, este concepto estaría en revisión. Es infrecuente que la IM resulte moderada a grave en estos pacientes; no obstante, su incidencia va en aumento en forma paralela al incremento de la enfermedad coronaria y se ha hallado que se comporta

como un factor predictivo independiente de la mortalidad a dos años. La presencia de IM moderada a grave, agrava el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. La corrección quirúrgica podría ser beneficiosa en estos casos y en quienes tienen enfermedad coronaria asociada con la valvulopatía. Está demostrado que la presencia de IM disminuye el consumo máximo de oxígeno en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Los autores destacan que no encontraron diferencias con el uso del Doppler tisular entre quienes tuvieron mejor y peor desempeño en la PM6 y que sólo hallaron diferencias significativas en los parámetros vinculados con la IM, como el área auricular izquierda, la onda E mitral y la presión sistólica pulmonar, con excepción de la FE. El área auricular izquierda fue la única variable independiente en el análisis de regresión múltiple y por lo tanto la mejor asociada con la distancia recorrida. Este parámetro sería mejor que la distancia anteroposterior de la aurícula aunque es probable que la determinación del volumen auricular brinde mejores resultados. Se ha descrito que la función de la aurícula izquierda se comporta como un factor predictivo de la capacidad de ejercicio en las personas que carecen de disfunción contráctil, lo que podría vincularse con la secreción de péptidos originados en esta estructura.

Los investigadores advierten acerca de las limitaciones de este trabajo. En primer lugar, que la IM no fue cuantificada de modo sistemático sino que fue valorada en forma tradicional, es decir de modo cualitativo-cuantitativo. En segundo lugar, que el intervalo de confianza del análisis de regresión logística fue amplio. En último lugar, señalan que no efectuaron mediciones importantes como las de consumo de oxígeno ni del volumen de la aurícula izquierda.

Los autores concluyen que en las personas con insuficiencia cardíaca sistólica, la presencia de IM significativa se asoció con una menor distancia recorrida en la PM6 y que las variables vinculadas con aquélla se comportan como factores predictivos ecocardiográficos de la distancia recorrida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126464](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126464)

## 12 - Demuestran la Eficacia del Rivaroxabán en la Prevención de los Accidentes Cerebrovasculares en Personas con Fibrilación Auricular

Patel M, Mahaffey K, Califf R y colaboradores

**New England Journal of Medicine** 365(10):883-891, Sep 2011

La fibrilación auricular (FA) se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Se la considera el factor causal del 15% de los casos de ACV en todos los grupos etarios y del 30% de los eventos en los sujetos mayores de 80 años. Se destaca que los antagonistas de la vitamina K se vinculan con alta eficacia para la prevención de los ACV en individuos con FA de causa no valvular, por lo cual se recomienda su uso en los pacientes con riesgo de esta complicación. No obstante, se requiere el control recurrente de los parámetros de la coagulación con ajuste de la dosis, lo cual genera dificultades para su aplicación clínica. Asimismo, es frecuente la interacción con otros fármacos o con alimentos.

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa que parece asociarse con un efecto anticoagulante más predecible que el observado para la warfarina. Se ha señalado que este



fármaco resulta más eficaz que la enoxaparina en términos de la prevención del tromboembolismo venoso en el contexto de la cirugía ortopédica, así como se describe su no inferioridad en comparación con la enoxaparina para la terapia de la trombosis venosa instalada. En este análisis, se presenta una comparación de la eficacia de la warfarina y el rivaroxabán para la prevención del ACV y las embolias sistémicas en sujetos con FA no valvular.

El estudio ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) consistió en un protocolo aleatorizado y a doble ciego efectuado en 1 178 centros de 45 países.

Se incluyeron personas con FA no valvular con riesgo moderado a elevado de ACV, definido por el antecedente de eventos previos, accidentes isquémicos transitorios, embolia sistémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad mayor de 75 años o diabetes. Los participantes se dividieron de modo aleatorio para recibir una dosis fija de rivaroxabán (20 mg diarios, o 15 mg en sujetos con una depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min) o bien warfarina en dosis ajustadas para mantener un rango internacional normalizado (RIN) entre 2.0 y 3.0. Un controlador independiente del estudio recibía los valores reales (warfarina) o ficticios (rivaroxabán) de RIN. Se definió como criterio principal de valoración la combinación de embolias sistémicas y ACV isquémicos o hemorrágicos. Entre los criterios secundarios se citan la combinación de ACV, embolia sistémica, mortalidad por causa cardiovascular o infarto de miocardio, así como cada componente individual. El criterio principal de seguridad consistió en la combinación de los eventos de hemorragias graves y no graves.

Se postuló como hipótesis principal la no inferioridad del rivaroxabán en relación con la warfarina en términos de la prevención de los ACV y las embolias sistémicas. Este análisis se definió en un modelo por protocolo, aunque se efectuaron evaluaciones *post hoc* con un modelo por intención de tratar. En caso de demostrarse la no inferioridad, se estableció la potencial realización de una evaluación de la superioridad del rivaroxabán en la población de análisis de seguridad durante el tratamiento.

Todos los datos se procesaron con pruebas estadísticas específicas. Se definieron como significativos un valor de  $p < 0.025$  en una dimensión para la no inferioridad y un valor de  $p < 0.05$  en dos dimensiones para la evaluación de la superioridad.

Un total de 14 264 pacientes se dividieron de modo aleatorio entre los dos grupos de tratamiento. La proporción de casos de abandono definitivo de la terapia indicada antes de un evento o de la fecha de finalización fue de 23.7% entre quienes recibían rivaroxabán y de 22.2% entre los sujetos tratados con warfarina. La mediana de duración de la exposición y del período de seguimiento se estimó, respectivamente, en 590 y 707 días.

La mediana de edad de ambos grupos fue de 73 años y la proporción de mujeres de las dos cohortes se estimó en 39.7%. Por otra parte, el 62.4% de los participantes habían utilizado antagonistas de la vitamina K en forma previa. Entre los individuos medicados con warfarina, se describió un RIN en el intervalo terapéutico durante una media del 55% del tiempo.

De acuerdo con los expertos, en el análisis por protocolo, se describieron tasas anuales de ACV o embolia sistémica de 1.7% en los pacientes tratados con rivaroxabán y de 2.2% en los individuos medicados con warfarina ( $n = 188$  y  $n = 241$ , respectivamente; *hazard ratio* [HR] = 0.79;  $p < 0.001$  para la no inferioridad). En la población de seguridad, los índices anuales respectivos se estimaron en 1.7% y 2.2% (HR = 0.79;  $p = 0.01$  para la superioridad del rivaroxabán). Al analizar los

datos bajo un modelo por intención de tratar durante el tratamiento, se corroboró una menor tasa anual de ACV y embolias sistémicas en los pacientes que recibieron rivaroxabán en comparación con los enfermos tratados con warfarina (1.7% y 2.2%, en ese orden;  $p = 0.02$ ). Por otra parte, no se describieron diferencias significativas entre ambas cohortes en términos de la proporción anual de la totalidad de hemorragias, así como de los eventos de sangrado grave. Mientras que los casos de reducción de los niveles de hemoglobina o de necesidad de transfusiones resultaron más frecuentes en el grupo de tratamiento con rivaroxabán, las tasas de hemorragia intracraneal asociadas con este fármaco fueron significativamente menores que las descritas para la warfarina (HR = 0.67;  $p = 0.02$ ). En cambio, las hemorragias digestivas graves se caracterizaron por una mayor incidencia entre los sujetos medicados con rivaroxabán en comparación con lo observado en los pacientes tratados con warfarina ( $p < 0.001$ ).

En relación con los criterios secundarios de valoración, los autores describen la ausencia de diferencias significativas entre ambas alternativas de tratamiento en términos de los casos de infarto de miocardio y mortalidad.

En el presente estudio se comparó la administración de rivaroxabán o warfarina para la prevención de los ACV o las embolias sistémicas en pacientes con FA no valvular con riesgo moderado o elevado. En los modelos de análisis por protocolo y por intención de tratar, se verificó que el rivaroxabán no era inferior a la warfarina, así como no se reconocieron diferencias significativas en relación con las tasas de hemorragia grave o no grave. Del mismo modo, en el análisis de los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación y fueron seguidos durante el tratamiento, se comprobó que el rivaroxabán era superior a la warfarina para esta indicación.

Se reconoce que las hemorragias representan el efecto adverso más temido del tratamiento anticoagulante. La tasa de hemorragias graves y no graves resultó similar en ambos grupos de pacientes. Se destaca que los eventos de hemorragia mortales o vinculados con regiones anatómicas de mayor relevancia fueron menos frecuentes entre los individuos medicados con rivaroxabán, a expensas de menores índices de ACV hemorrágico y de hemorragias intracraneales. En cambio, el uso de rivaroxabán se vinculó con mayores tasas de sangrado digestivo, reducción de la hemoglobinemia y hemorragias con requerimiento de transfusiones.

Entre los individuos medicados con warfarina, se advirtió que la proporción del tiempo durante el cual la intensidad de la anticoagulación era la adecuada alcanzaba el 55%, por lo que resultó inferior a la mencionada en otros ensayos previos. Sin embargo, se verificó que, en los estudios anteriores, se había incluido una menor cantidad de pacientes de alto riesgo, sin participación de sujetos con diversas enfermedades coexistentes y en ausencia de la diversidad geográfica descrita en el presente análisis. Se reconoce que la eficacia del rivaroxabán, en comparación con la warfarina, resultó tan favorable en los centros con mejores controles del RIN que en aquellos con un control de menor nivel.

Los autores afirman que la administración de una dosis diaria y fija de rivaroxabán no fue inferior al uso de warfarina para la prevención de los ACV y las embolias sistémicas en pacientes con FA no valvular con riesgo moderado o elevado de estas complicaciones. Estos resultados se describieron en el marco de la ausencia de diferencias significativas en las tasas de complicaciones hemorrágicas, si bien la proporción de sangrado intracraneal fue menor en el grupo de tratamiento con rivaroxabán.

### 13 - Discuten el Papel del Abordaje Farmacoinvasivo en la Terapia de los Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST

Doonan A, Newell M, Larson D, Henry T

**Progress in Cardiovascular Diseases** 53(3):188-194, Nov 2010

En el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMST), la lesión cardíaca se incrementa con el tiempo, con la posibilidad de llegar a un punto en el cual la revascularización de la arteria comprometida no se asocia con beneficios en términos de la morbimortalidad. En consecuencia, se destaca la importancia del tratamiento rápido para evitar las secuelas del IAMST.

Los avances en las técnicas de angioplastia con balón y la colocación de prótesis endovasculares (*stents*) en las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) se han vinculado con la reducción de las tasas de mortalidad, infarto no mortal, isquemia recurrente y accidente cerebrovascular (ACV). En la actualidad, la ICP se define como la estrategia preferida para la reperfusión si puede realizarse dentro de los 90 minutos de la llegada del paciente al centro de consulta. No obstante, el abordaje de estos enfermos en hospitales sin disponibilidad de PCI constituye un desafío y la terapéutica se define en función de diversos factores, como la estratificación de riesgo, entre otros. Las recomendaciones vigentes acerca del tiempo de traslado de estos pacientes a un centro con disponibilidad de ICP varían levemente y oscilan entre los 90 y los 120 minutos. Sin embargo, de acuerdo con datos del *National Cardiovascular Disease Registry*, sólo el 9.9% de los enfermos son trasladados a una institución con disponibilidad de ICP antes de los 90 minutos. En función de la controversia relacionada con el enfoque apropiado de los pacientes con IAMST con demora en la accesibilidad a este tratamiento, se presenta una revisión acerca de las opciones y de la posibilidad de los sistemas regionales de salud para incrementar la accesibilidad a la ICP.

Los fibrinolíticos aún constituyen la estrategia de reperfusión sugerida en las normativas para los pacientes con demora en el acceso a la ICP. Se la considera una terapia expeditiva en este contexto, dado que no se requiere de equipos especiales o personal entrenado, si bien el 26% a 36% de los pacientes no responden al tratamiento y requieren el traslado a una institución con disponibilidad de ICP. Tanto las recomendaciones estadounidenses como las europeas indican la derivación de estos enfermos a un centro donde pueda realizarse ICP. Por otra parte, se advierte que la incidencia de hemorragia intracraneal e isquemia recurrente en los individuos tratados con trombolíticos es de 2% a 3% y 5% a 10%, en el mismo orden.

Los expertos aseguran que el traslado de los pacientes para la realización de una ICP primaria resulta significativamente mejor que el uso de fibrinolíticos. En el estudio aleatorizado PRAGUE se confirmó una reducción de la mortalidad del 14% al 7% en los individuos trasladados con este objetivo, con una disminución significativa de un criterio combinado de valoración de eventos vasculares graves ( $p < 0.03$ ). Estos resultados se verificaron en el ensayo PRAGUE-2, en el cual se describió una reducción similar en la mortalidad a los 30 días cuando se comparó el traslado a un centro con disponibilidad de ICP en relación con el uso de fibrinolíticos. Asimismo, en el estudio estadounidense AIR-PAMI se incluyeron pacientes de alto riesgo que fueron distribuidos de modo aleatorio para recibir fibrinolíticos o bien ser trasladados a un centro con capacidad para efectuar ICP. Si bien el ensayo debió interrumpirse dada la baja tasa de participantes, se observó una tendencia no

significativa a una menor mortalidad a los 30 días entre los individuos derivados para la realización de ICP. Se reconoce además que, en el estudio DANAMI-2, el traslado a una institución con capacidad para efectuar una ICP se asociaba con una reducción significativa de la mortalidad, nuevos infartos y ACV, con beneficios que se prolongaron por tres años.

No obstante, los autores advierten las dificultades para extrapolar los resultados de los estudios europeos, en los cuales las distancias recorridas eran cortas y se emplean sistemas de traslado organizados. Agregan que, en los Estados Unidos, las distancias pueden ser mucho mayores para asegurar una derivación para la ICP en el tiempo correcto. En este sentido, mencionan que la ICP facilitada se postuló como una estrategia que combinaba las ventajas de las técnicas farmacológicas y mecánicas de revascularización. Si bien en los primeros análisis de los estudios controlados ASSENT-4 y FINESSE no fue posible verificar esta hipótesis, los resultados de algunos subanálisis posteriores motivaron un nuevo interés en la fibrinólisis sucedida de la revascularización temprana.


Esta estrategia, ahora denominada farmacoinvasiva, difiere de la PCI facilitada, debido a que en los ensayos clínicos, se ha comparado al uso de fibrinolíticos sucedido de una PCI temprana, por un lado, con la aplicación aislada de trombolíticos y terapia de rescate guiada por la presencia de isquemia, por el otro. En el estudio SIAM III, se observó que la indicación de fibrinolíticos seguida del traslado a un centro con capacidad de ICP para la colocación de un *stent* dentro de las 6 h se correlacionaba con la reducción significativa de las tasas de nuevo infarto, necesidad de revascularización del vaso afectado, eventos isquémicos y mortalidad. En el ensayo canadiense CAPITAL AMI se comprobaron resultados similares. Por otra parte, en un reciente metanálisis de los ensayos que compararon el tratamiento convencional con la realización de ICP después de la fibrinólisis se comprobó una reducción significativa de los índices de nuevo infarto e isquemia recurrente en sujetos con IAMST, sin incremento asociado de las tasas de hemorragia grave o ACV. En consecuencia, los expertos consideran que se fundamenta la transferencia temprana a un centro con capacidad para ICP, si bien el momento adecuado y el esquema farmacológico apropiado aún deben ser definidos.

En función de los escasos datos científicos conocidos y de la relativamente baja disponibilidad de instituciones con capacidad para ICP en los Estados Unidos, se hace énfasis en que los sistemas de salud regionales se han diseñado para mejorar el tiempo de acceso a una ICP primaria. En el *Minneapolis Heart Institute*, se dispone de un programa de nivel I en el cual los pacientes con IAMST situados dentro de las 60 millas son trasladados para una ICP, mientras que los sujetos que residen a una distancia de entre 60 y 120 millas reciben un abordaje farmacoinvasivo. La mortalidad global de ambas estrategias ha sido similar. De acuerdo con los investigadores, los resultados de otros sistemas regionales han sido semejantes.

En un protocolo del estado de Carolina del Norte, se diseñó un programa en el cual se contemplan la activación temprana de la sala de cateterismo, la aceptabilidad de los pacientes en forma independiente de la disponibilidad de camas, el establecimiento de conductos de liderazgo y el estímulo de la coordinación entre centros de salud sin disponibilidad de ICP y los hospitales de emergencias. En la evaluación del programa, se comprobó una reducción significativa del tiempo de traslado y del período transcurrido entre la consulta y la ICP. Aunque el estudio no contaba con potencia estadística para definir una disminución de los criterios clínicos de valoración, se ha sugerido que los cambios en los tiempos de reperfusión podrían optimizar el pronóstico de los pacientes.

Los investigadores afirman que los pacientes con IAMST que consultan en centros con disponibilidad de ICP deberían recibir el tratamiento de forma inmediata, en un período menor a los 90 minutos. En aquellos individuos que concurren a una institución sin capacidad para realizar una ICP, se recomienda su traslado a un centro con esta disponibilidad. Aún se emplean fibrinolíticos en muchos de estos enfermos, pese a que resultan menos eficaces que la ICP. El abordaje farmacoinvasivo es una estrategia emergente, que combina los beneficios de ambos recursos y se asocia con beneficios a largo plazo en términos de las tasas de nuevos infartos o de ACV. Se hace hincapié en que algunos centros europeos y unos pocos hospitales en los Estados Unidos cuentan con un sistema de estratificación prehospitalaria con un sistema de traslados que incluye este enfoque, con excelentes resultados clínicos.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126452](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126452)

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



# Autoevaluaciones de lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estos equipos parece presentar alteraciones en su funcionamiento cuando es expuesto a un detector manual de metales?	A. Los marcapasos bicamerales. B. Los marcapasos unicamerales. C. Los cardiodesfibriladores implantados. D. Ninguno de los equipos mencionados presenta alteraciones.
2	¿Cuál de estas etiologías se ha descrito para las miocarditis en seres humanos?	A. Los protozoarios. B. Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. C. La infiltración por eosinófilos. D. Todas son correctas.
3	¿Cuál es la utilidad adicional del ultrasonido intravascular por radiofrecuencia, en comparación con otros recursos de diagnóstico por imágenes?	A. La posibilidad de obtener biopsias. B. La obtención de datos acerca de la composición tisular. C. La alternativa de lograr imágenes tridimensionales. D. Todas son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con el candesartán y el riesgo de cáncer?	A. El candesartán aumenta el riesgo de cáncer en los hombres. B. El candesartán aumenta el riesgo de cáncer en las mujeres. C. El candesartán aumenta el riesgo de cáncer en los sujetos de edad avanzada. D. El candesartán no aumenta el riesgo de cáncer.
5	¿Cuál de estos mecanismos forma parte de la actividad del carvedilol contra la agresión oxidativa?	A. La menor producción de radicales hidroxilo. B. Su acción antagonista del receptor alfa-2 presináptico. C. La liberación de serotonina asociada con este fármaco. D. La interrupción de la fosforilación oxidativa.
6	¿Qué efecto tiene el aumento de la renina plasmática sobre la mortalidad por eventos cardiovasculares a largo plazo?	A. Se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca. B. Se asocia con un mayor riesgo de muerte por insuficiencia cardíaca. C. Ambos efectos. D. No tiene influencia alguna.
7	¿Para cuál de estas variables parecen observarse mejores resultados con la enoxaparina, en comparación con la heparina no fraccionada, en los pacientes con necesidad de una angioplastia?	A. Mortalidad por todas las causas. B. Complicaciones hemorrágicas. C. Complicaciones isquémicas. D. Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Ninguno de los equipos mencionados presenta alteraciones.	Los detectores manuales de metales no parecen afectar la función de los marcapasos y los cardiodesfibriladores implantados, por lo cual estos dispositivos de pesquisa podrían resultar seguros, si bien se requiere confirmación de los resultados.	D
2	Todas son correctas.	Además de organismos como bacterias, protozoarios, virus y hongos, se mencionan como causas de miocarditis algunos fármacos (por toxicidad directa o inducción de reacciones de hipersensibilidad), la infiltración por eosinófilos y las enfermedades granulomatosas, entre otras.	D
3	La obtención de datos acerca de la composición tisular.	La aplicación de ultrasonido intravascular por radiofrecuencia permite la realización de análisis espectrales, con obtención de información acerca de la composición tisular.	B
4	El candesartán no aumenta el riesgo de cáncer.	La terapia a base de candesartán, respecto del tratamiento con otros agentes antihipertensivos, no aumenta el riesgo de cáncer ni la mortalidad por cáncer.	D
5	La menor producción de radicales hidroxilo.	En modelos experimentales previos, se ha informado que el carvedilol inhibe la producción de radicales hidroxilo en forma más acentuada que los restantes betabloqueantes. Por otra parte, los metabolitos hidroxilados del carvedilol presentan un efecto antioxidante superior al de la droga original, por lo que podrían formar parte de esta acción <i>in vivo</i> .	A
6	Ambos efectos.	La concentración más alta de renina en plasma se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita y de mortalidad por insuficiencia cardíaca.	C
7	Todas son correctas.	En el contexto de las angioplastias coronarias, la administración de enoxaparina parece asociarse con mejores resultados en términos de la mortalidad por todas las causas y las complicaciones hemorrágicas e isquémicas que la terapia, en comparación con la heparina no fraccionada.	D