

Serie **Cardiología**



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

**Volumen 19, Número 1, Marzo 2014**

	Página
Índice, Conexiones Temáticas .....	3
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4

**Artículos distinguidos**

<b>A - Revisión sobre angiosarcoma cardíaco</b> <i>António Murinello, SIIC</i> .....	5
<b>B - Estatinas en altas dosis y regresión de la aterosclerosis subclínica en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada</b> <i>Sergio Martínez-Hervas, SIIC</i> .....	9

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

<b>1 - Aterosclerosis Carotídea Subclínica en Pacientes con Hiperlipidemia Familiar Combinada. Evolución tras 2 Años de Tratamiento con Dosis Altas de Atorvastatina</b> <i>Martínez-Hervás S, Priego A, Ascaso JF y col. Medicina Clínica 138(1):1-6, Ene 2012</i> .....	12
<b>2 - Estatinas y Riesgos de Recurrencia de Accidente Cerebrovascular y de Mortalidad tras un Accidente Cerebrovascular Isquémico: el Fukuoka Stroke Registry</b> <i>Makihara N, Kamouchi M, Kitazono T y col. Atherosclerosis 231(2):211-215, Dic 2013</i> .....	13
<b>3 - Mal Control Glucémico y Arritmias</b> <i>Arnó R, Bastagli L, Martignani C. Endocrine Research 38(4):206-214, Nov 2013</i> .....	15
<b>4 - La Endocarditis Enterocócica en el Comienzo del Siglo XXI: Análisis del International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study</b> <i>Chirouze C, Athan E, Hoen B y col. Clinical Microbiology and Infection 19(12):1140-1147, Dic 2013</i> .....	16
<b>5 - La Paradoja de la Obesidad en Hombres con Enfermedad Coronaria e Insuficiencia Cardíaca: Papel de la Masa Muscular y de la Leptina</b> <i>Wannamethee SG, Shaper AG, Sattar N y col. International Journal of Cardiology 171(1):49-55, Ene 2014</i> .....	18

**Novedades seleccionadas**

<b>6 - Correlación entre la Enfermedad Coronaria y la Aterosclerosis de otros Territorios Vasculares</b> <i>Imori Y, Akasaka T, Saito S y col. American Journal of Cardiology 113(1):30-35, Ene 2014</i> .....	21
<b>7 - El Implante Valvular Aórtico Transcatéter es Seguro en Pacientes Mayores de 85 Años</b> <i>Havakuk O, Finkelstein A, Banai S y col. American Journal of Cardiology 113(1):138-141, Ene 2014</i> .....	22
Más Novedades seleccionadas .....	23-27
Contacto Directo .....	28
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas .....	29-30

**Conexiones Temáticas**

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica .....	A
Angiología .....	9
Antibióticos .....	4
Atención Primaria .....	B, 5, 6, 11
Bacteriología .....	4
Bioquímica .....	5
Cirugía .....	A, 7, 10, 10
Cirugía Cardiovascular .....	7
Cuidados Intensivos .....	9
Diabetología .....	3, 5
Diagnóstico por Imágenes .....	A, 1, 8
Diagnóstico por Laboratorio .....	5
Electrofisiología .....	3
Endocrinología y Metabolismo .....	B, 1, 3, 5
Epidemiología .....	6
Farmacología .....	B, 1, 2, 8
Farmacología Clínica .....	8
Geriatría .....	B, 2, 3, 6, 7, 10
Hemodinamia .....	9
Infectología .....	4
Medicina Familiar .....	B, 1, 6, 10
Medicina Farmacéutica .....	1
Medicina Interna .....	A, 2-4, 6, 7, 9, 10
Neurocirugía .....	2
Neurología .....	2
Oncología .....	A
Resonancia Magnética .....	8
Unidad Coronaria .....	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)

Elias 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. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:

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

SIIC Brasil: Oficina Central,

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

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,

Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre  
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)  
Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,

Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,

Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,

Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró  
Pi 1 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° 11.723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. En virtud de que este material ha sido intelectualmente compuesto por sus autores exclusivamente, los editores y patrocinantes no son responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica de la información, opiniones y conclusiones expresadas en su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

# Cardiología

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

### Dirección Científica

Marcelo Trivi

### Comité de expertos

(en actualización)

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

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review

Acta Cardiologica Sinica

Agencia Sistema de Noticias

Científicas (aSNC-SIIC)

American Heart Association (AHA)

American Heart Journal

American Journal of Cardiology

American Journal

of Cardiovascular Drugs

American Journal

of Hypertension

American Journal of Medicine

American Journal of Respiratory

and Critical Care Medicine

American Journal of the Medical

Sciences

American Society of Nuclear

Cardiology Newsletter

Annals of Internal Medicine

Annals of Pharmacotherapy

Annals of Surgery

Annals of Thoracic Surgery

Archives des Maladies du Coeur

et des Vaisseaux

Archives of Internal Medicine

Archives of Medical Research

Archivos de Cardiología

de México

Arquivos Brasileiros

de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de

Endocrinologia e Metabolologia

Arteriosclerosis, Thrombosis

and Vascular Biology

Arteriosclerosis, Thrombosis,

and Vascular Biology

Atherosclerosis

Atherosclerosis Supplements

BMC Cardiovascular Disorders

British Heart Journal

British Journal of Clinical

Pharmacology

British Journal of Hospital Medicine

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Cardiology

Canadian Journal of Physiology

and Pharmacology

Canadian Medical Association

Journal (CMAJ)

Cardiology in Review

Cardiovascular Drug Reviews

Chest

Circulation

Circulation Research

Clinical Cardiology

Clinical Drug Investigation

Coronary Artery Disease

Critical Care Medicine

Current Journal Review

Current Opinion in Cardiology

Diabetes Research and Clinical

Practice

Drugs

European Heart Journal

European Journal

of Cardio-Thoracic Surgery

European Journal of Heart Failure

European Journal of Vascular

and Endovascular Surgery

Gaceta Médica de México

Heart

Heart and Lung

Hypertension

Hypertension Research

Indian Heart Journal

Interactive Cardiovascular

and Thoracic Surgery

International Journal of Cardiology

International Journal of Clinical

Practice

Italian Heart Journal

Japanese Heart Journal

Jornal Vasculiar Brasileiro

Journal of Cardiac Surgery

Journal of Cardiovascular Magnetic

Resonance

Journal of Cardiovascular

Pharmacology and Therapeutics

Journal of Clinical Hypertension

Journal of Clinical Investigation

Journal of Endovascular Therapy

Journal of Human Hypertension

Journal of Hypertension

Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology

Journal of Nuclear Cardiology

Journal of Thoracic

and Cardiovascular Surgery

Journal of Vascular Surgery

Journal of the American College

of Cardiology (JACC)

Journal of the American Medical

Association (JAMA)

Journal of the American Society

of Echocardiography

Journal of the Hong Kong College

of Cardiology

Journal of the Royal Society

of Medicine (JRSM)

Lipids

Mayo Clinical Proceedings

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

Mediterranean Journal of Pacing

and Electrophysiology

New England Journal of Medicine

(NEJM)

Polish Heart Journal

Postgraduate Medical Journal

Progress in Cardiovascular

Diseases

QJM: An International Journal

of Medicine

Revista Argentina de Cardiología

Revista Chilena de Cardiología

Revista de la Federación Argentina

de Cardiología

Revista Española de Cardiología

Salud(i)Ciencia

Stroke

The Lancet

Thorax

Thrombosis Journal

Thrombosis Research

Tohoku Journal of Experimental

Medicine

Trabajos Distinguidos Cirugía

Trabajos Distinguidos Clínica Médica

Trabajos Distinguidos Factores

de Riesgo

Trabajos Distinguidos Pediatría

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 - Revisión sobre angiosarcoma cardíaco *Cardiac angiosarcoma: a review*



**António Murinello**  
Graduated Chief, Unit of Internal Medicine, Hospital Curry Cabral,  
Cascais, Portugal

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/data/arsiic.php/125676](http://www.siicsalud.com/data/arsiic.php/125676)

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 4/3/2013  
Segunda edición, ampliada y corregida:  
16/8/2013 **Enviar correspondencia a:** António  
Murinello, Unit of Internal Medicine 1, Hospital  
Curry Cabral, 2750-644, Cascais, Portugal  
amurinello@iol.pt



Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales del autor.

### Abstract

Cardiac angiosarcomas are extremely rare diseases that are usually diagnosed late in its evolution because of its nonspecific symptomatology. The clinical symptoms are caused by several mechanisms namely: first, blood flow obstruction and valve dysfunction; second, local invasion causing arrhythmias (through infiltration of the cardiac nervous system) and pericardial effusion with tamponade; third, thromboembolism; and fourth, constitutional symptoms. Imaging procedures such as transesophageal echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging are important for preoperative diagnosis while histopathology with immunohistochemistry studies as well as cytogenetic analysis are important for post-operative diagnosis. Wide surgical resection is the first line of treatment. However these tumors have dismal prognosis because they are usually not completely resectable and concomitant metastases are common at the time of surgery. Chemotherapy, radiotherapy and even heart transplantation do not substantially modify survival in these patients. Recently, there have been several reports involving a multidisciplinary approach of combining surgery, chemotherapy (using pegylated liposomal doxorubicin, carboplatin and paclitaxel), immunotherapy and radiotherapy, as well as newer forms of treatment like biologic therapy and anti-angiogenic agents that offer some promise in selected cases.

**Key words:** cardiac angiosarcoma, cardiac sarcomas, histopathology, primary cardiac tumor

### Resumen

Los angiosarcomas cardíacos son afecciones de muy baja prevalencia que suelen diagnosticarse en etapas avanzadas, debido a su sintomatología inespecífica. Las manifestaciones clínicas son provocadas por distintos mecanismos, entre los que se encuentran, primero, obstrucción al flujo y disfunción valvular; segundo, invasión local que provoca arritmias (por infiltración del sistema de conducción) y derrame pericárdico con taponamiento; tercero, tromboembolismo, y cuarto, síntomas constitucionales. Los métodos de diagnóstico por imágenes, como el ecocardiograma transesofágico, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son importantes para el diagnóstico prequirúrgico, mientras que la histopatología y los estudios de inmunohistoquímica y citogenética lo son para el diagnóstico posoperatorio. La resección quirúrgica amplia es la terapia de primera línea. Sin embargo, el pronóstico de estos tumores es adverso, debido a que en general no pueden researse por completo y son frecuentes las metástasis concomitantes al momento de la cirugía. La quimioterapia, la radioterapia e incluso el trasplante cardíaco no modifican de forma relevante la supervivencia de estos pacientes. Recientemente, se ha informado que la estrategia multidisciplinaria con cirugía, quimioterapia (doxorubicina liposomal pegilada, carboplatino y paclitaxel), inmunoterapia y radioterapia, así como las nuevas terapias biológicas y con factores antagonistas de la angiogénesis, pueden asociarse con resultados promisorios en casos seleccionados.

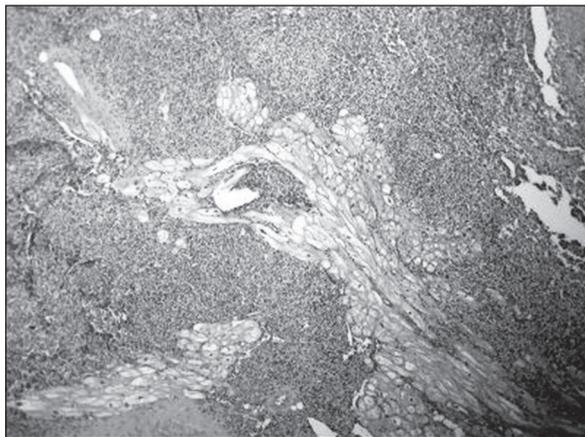
**Palabras clave:** angiosarcomas cardíacos, sarcomas cardíacos, histopatología, tumores cardíacos primarios

Las neoplasias más frecuentes del corazón son las metástasis de otros tumores, cuya prevalencia es 20 a 40 veces mayor que la correspondiente a las neoplasias malignas primarias.<sup>1</sup> Los tumores malignos primitivos del corazón y el pericardio resultan poco frecuentes; aproximadamente el 25% de los casos corresponde a sarcomas.<sup>2</sup> Entre los sarcomas cardíacos, el angiosarcoma (AS) se considera la variante de mayor prevalencia y constituye menos del 10% de todos los tumores cardíacos primarios.<sup>3-9</sup> Los AS se localizan con mayor frecuencia en la aurícula derecha (78% a 93% de los casos) y se caracterizan por su crecimiento rápido, con invasión local y metástasis a distancia.<sup>10,11</sup> Debido a estos parámetros, la mayoría de los pacientes presenta muy mal pronóstico y, en general, fallece dentro de los primeros meses de la aparición de

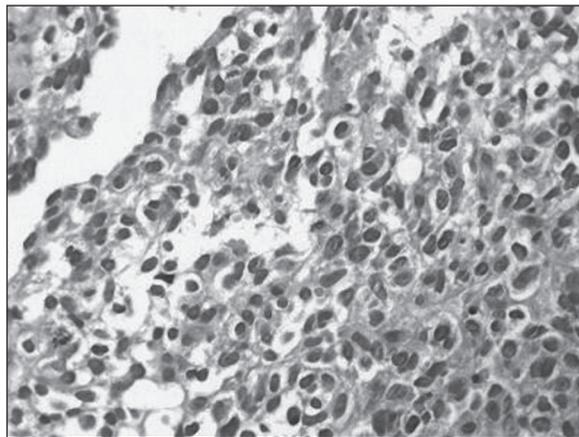
los síntomas, pese a la resección quirúrgica y el trasplante cardíaco.<sup>11-13</sup> Los AS cardíacos se describen habitualmente en pacientes jóvenes (tercera a quinta décadas de la vida), en comparación con los AS de otra localización, con predominio en sujetos de sexo masculino.<sup>15</sup>

La clasificación histopatológica de los sarcomas cardíacos se realiza en general sobre la base de la combinación de parámetros morfológicos y de los datos de las tinciones por inmunohistoquímica.<sup>5,16</sup> Los tumores se clasifican en AS, sarcomas indiferenciados, osteosarcomas, fibrosarcomas, fibrohistiocitomas malignos, leiomiomas, mixosarcomas, sarcomas sinoviales, neurofibrosarcomas y rhabdomiomas.

El AS cardíaco constituye una masa de gran tamaño, macroscópicamente hemorrágica, multilobulada, que



**Figura 1.** Histopatología: angiosarcoma de la aurícula derecha con infiltración de los miocardiocitos (hematoxilina y eosina, 100x).



**Figura 2.** Histopatología: área celular de angiosarcoma de la aurícula derecha con células endoteliales atípicas (hematoxilina y eosina, 400x).

reemplaza la pared auricular (Figura 1) y puede protruir u ocupar las cámaras cardíacas adyacentes. Con frecuencia se expanden hacia la superficie del epicardio y provocan derrame pericárdico con taponamiento, así como hacia la vena cava o la válvula tricúspide para producir obstrucción al flujo y síndrome de la vena cava superior. La presencia de un tumor pericárdico extenso con continuidad en la pared de la aurícula o el ventrículo derecho puede motivar dudas acerca de su origen exacto, pero la mayor parte de los casos se origina en la aurícula derecha.<sup>11</sup>

Habitualmente se describen metástasis al momento del comienzo de los síntomas (66% a 89%);<sup>5,17</sup> los pulmones son los órganos de localización más habitual. Pueden observarse metástasis también en ganglios linfáticos, hueso, hígado, cerebro, tubo digestivo, bazo, glándulas suprarrenales, pleura, diafragma, riñón, tiroides y piel.<sup>18</sup>

Los AS son neoplasias malignas de diferenciación endotelial. Varían desde tumores bien diferenciados (conformados por áreas vasculares con anastomosis, alineadas con células neoplásicas elongadas, fusiformes y mononucleadas [Figura 2], que en ocasiones protruyen hacia la luz vascular) hasta tumores indiferenciados (constituidos por capas sólidas de células anaplásicas fusiformes). Las tinciones por inmunohistoquímica para los marcadores CD31, CD34 (Figura 3) y la proteína relacionada con el factor VIII resultan útiles para confirmar el origen endotelial de estos tumores.<sup>19</sup>

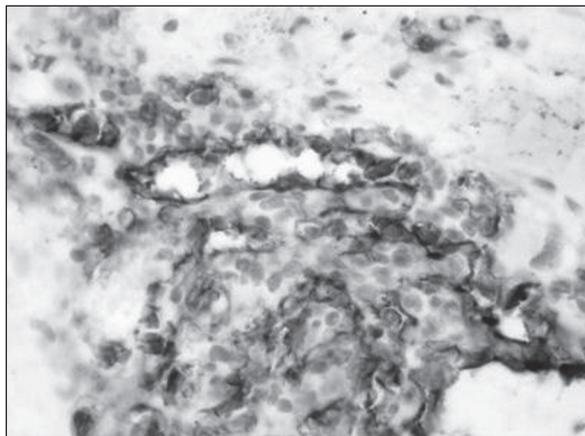
Zu y col. informaron la presencia de las anomalías cromosómicas 55,XY,+der(1:17) (q10;q10),+2,+7,+8,+19,+20,+21,+22 en el análisis citogenético.<sup>20</sup> La hibridación *in situ* con fluorescencia multicolor en muestras de tejido fijado en parafina demostró polisomía del cromosoma 8. En el análisis por inmunohistoquímica, en los núcleos de las células tumorales se observó una expresión elevada de los productos del gen *p53* mutado.<sup>21,22</sup>

El diagnóstico clínico de los sarcomas cardíacos puede resultar muy difícil. Es importante un elevado índice de sospecha, dado que, a menudo, estos tumores son asintomáticos hasta los estadios avanzados de la enfermedad. Las manifestaciones pueden ser proteiformes y asemejarse a las de otras enfermedades. El pronóstico es en general adverso, dada la extensa invasión local, la presencia de metástasis a distancia al momento de la presentación inicial o ambas.

Los síntomas de los sarcomas cardíacos pueden originarse a partir de los siguientes mecanismos fisiopatológicos: en primer lugar, obstrucción al flujo de los principales vasos de sangre e interferencia de la función valvular como consecuencia de un tumor intracavitario; en segun-

do lugar, invasión local del tejido muscular y del sistema de conducción, con inducción de arritmias, o bien del pericardio, con constricción cardíaca o hemopericardio recurrente con taponamiento cardíaco; en tercer lugar, embolia de fragmentos tumorales o trombos peritumorales friables; los tumores de las cavidades izquierdas provocan embolia cerebral, coronaria o retiniana, mientras que los tumores de las cavidades derechas son fuentes de émbolos que pueden provocar hipertensión pulmonar en función de su tamaño; en cuarto lugar, síntomas constitucionales o sistémicos como disnea, ortopnea, síncope, dolor torácico, fiebre, malestar general, vómitos, anorexia y pérdida de peso.<sup>23</sup> Existen diversos factores que determinan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como el tamaño, la tasa de crecimiento, la localización, la tendencia a la embolia y el grado de invasión del tumor.<sup>24</sup> La obstrucción al flujo de la arteria pulmonar o del ventrículo derecho puede provocar en ocasiones paro cardíaco.<sup>23</sup> Las metástasis pulmonares desencadenan tos y hemoptisis.<sup>19</sup> Murinello y col. han informado un caso de AS del ventrículo derecho con urticaria grave recurrente concomitante.<sup>25</sup> Se ha demostrado que el AS atrae células inflamatorias, en especial mastocitos, con mecanismos de retroalimentación positiva que inducen mayor liberación de citoquinas y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]).<sup>26</sup> En la mayor parte de los textos de dermatología no se considera la asociación entre la urticaria y las afecciones malignas. Dado que los mastocitos incluyen grandes concentraciones de histamina, que es la principal molécula mediadora de la urticaria, la atracción de estas células por parte del AS podría explicar esta relación de causa y efecto.

La radiografía de tórax no brinda información relevante para la detección del AS cardíaco. Sólo demuestra cambios secundarios a las repercusiones hemodinámicas del crecimiento tumoral, como cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, derrame pleural, masa cardíaca focal, consolidaciones pulmonares y derrame pericárdico. Los avances en las técnicas no invasivas de diagnóstico por imágenes, como el ecocardiograma transesofágico (ETE),<sup>27</sup> la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM),<sup>28</sup> pueden orientar y completar el diagnóstico de las masas intracardíacas. El ecocardiograma es un método confiable, no invasivo y ampliamente disponible para la detección de los tumores cardíacos, la localización tumoral, el patrón de movimiento y el tamaño. Por motivos técnicos, el ETE se asocia con limitada precisión para el diagnóstico.<sup>15,29</sup> Como



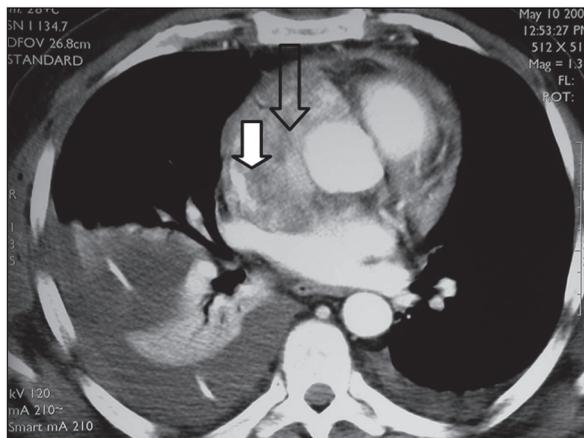
**Figura 3.** Inmunoquímica: tinción para CD34 en la que se observan células endoteliales positivas en un angiosarcoma de la aurícula derecha.

contrapartida, el ETE tiene mucha mayor resolución para distinguir entre tumores benignos y malignos, que en general alteran, infiltran y oscurecen los planos tisulares de la anatomía cardíaca subyacente.<sup>30</sup> La presencia de un tumor en las venas pulmonares o la extensión a la vena cava se han descrito como signos útiles para diferenciar una neoplasia maligna de un mixoma.<sup>27,30</sup> El ETE también resulta de utilidad para guiar las biopsias tumorales transvenosas en los casos en que este procedimiento es necesario, si bien existe riesgo de hemorragia grave.<sup>23</sup>

A pesar de las ventajas del ETE, aún se lo considera inferior a la TAC helicoidal y la RM en términos de la caracterización de los tejidos blandos y de la detección de infiltración tumoral. Tanto el ecocardiograma transtorácico como el ETE ofrecen imágenes limitadas del mediastino, por lo cual no permiten evaluar las manifestaciones extracardíacas de la enfermedad. No obstante, a diferencia de la ecografía, la TAC y la RM no pueden caracterizar las estructuras en movimiento, como las válvulas cardíacas.<sup>28</sup>

Según Jannigan y col.,<sup>11</sup> se distinguen dos variantes morfológicas principales de AS cardíaco. El primer tipo consiste en una masa bien definida que protruye dentro de una cámara cardíaca, en general con preservación del tabique interauricular. En la macroscopia, estos tumores son hemorrágicos, necróticos y, en general, se adhieren al pericardio. La TAC muestra a menudo una masa irregular o nodular de baja atenuación, originada con frecuencia a partir de la pared libre de la aurícula derecha. En la TAC y la RM se demuestra, en general, infiltración tumoral del miocardio, compresión de las cámaras cardíacas, extensión directa hacia el pericardio y compromiso de los grandes vasos mediastinales (Figura 4). El segundo tipo es una masa infiltrativa y difusa que se extiende a lo largo del pericardio. El espacio pericárdico puede obliterarse por la presencia de restos tumorales necróticos o hemorrágicos que se visualizan como derrame o engrosamiento pericárdico en la TAC.

Debido a la tendencia a la necrosis y el sangrado de los AS cardíacos, la señal en la RM resulta, en general, de intensidad heterogénea. Las áreas de hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T<sub>1</sub> pueden ser focales o periféricas y se postula que representan coágulos.<sup>28</sup> Las áreas nodulares focales con señal de mayor intensidad, intercaladas con sectores con señal de moderada intensidad en las imágenes ponderadas en T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>, se asemejan a coliflores.<sup>31</sup> El refuerzo lineal del material de contraste en las áreas vasculares ofrece una apariencia en rayos de sol en los casos de infiltración difusa del pericardio.<sup>32</sup>



**Figura 4.** Angiotomografía computarizada de tórax con lesión sólida extensa (flecha transparente), con refuerzo heterogéneo con contraste. Se observa infiltración difusa de la pared de la aurícula derecha, reducción de la luz, compresión de la vena cava superior aún permeable (flecha blanca) y compromiso de la aorta ascendente. Las imágenes sugieren una afección maligna.

La estrategia terapéutica principal del AS cardíaco es la resección quirúrgica, asociada o no con radioterapia, quimioterapia o ambas. Aunque la cirugía es el tratamiento de primera elección, la mayoría de los pacientes se presenta con tumores apenas resecables o sin posibilidades técnicas de resección al momento del diagnóstico. Como resultado, el período de supervivencia es limitado y varía entre los 6 y los 12 meses.<sup>33</sup> Debido a las dificultades técnicas para la exéresis completa de estos tumores, algunos autores recurren a la remoción cardíaca para la resección tumoral con posterior autotrasplante, mientras que otros expertos evitan esta cirugía y optan por la cirugía cardíaca parcial *ex situ* para la resección del tumor.<sup>34,35</sup> Dadas estas deficiencias de la cirugía y el riesgo de metástasis a distancia, se ha intentado tanto la radioterapia adyuvante como la quimioterapia sistémica, con resultados no satisfactorios.<sup>4,7</sup> En una serie de casos en la que se indicó quimioterapia adyuvante con doxorubicina convencional o liposomal, los pacientes con AS presentaron la peor evolución entre todos los sujetos con sarcomas cardíacos.<sup>4</sup>

En forma reciente se ha utilizado doxorubicina liposomal pegilada, con prolongación de la supervivencia de los pacientes por 15 meses.<sup>36</sup> Se han observado mejores resultados con el uso concurrente de radioterapia y quimioterapia con carboplatino y paclitaxel.<sup>37</sup> Pigot y col. señalaron la posibilidad de lograr una mejor respuesta en pacientes seleccionados con AS cardíaco cuando se combina la resección quirúrgica con quimioterapia neoadyuvante (con el fin de reducir el tamaño tumoral) y quimioterapia adyuvante posterior para erradicar las células neoplásicas remanentes.<sup>38</sup>

En un caso clínico se informó que la terapia multidisciplinaria con interleuquina 2 de origen recombinante (inmunoterapia), quimioterapia posquirúrgica (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dacarbazina) y radioterapia mejoró la supervivencia del paciente por 30 meses.<sup>39</sup> Se ha enfatizado siempre la importancia del diagnóstico precoz, dado que la sola presencia de metástasis al momento del diagnóstico se asocia con peor pronóstico. La supervivencia después del enfoque multimodal es en general breve, pero resulta levemente superior cuando se logra la exéresis tumoral completa.<sup>39</sup>

Se ha realizado en forma ocasional trasplante cardíaco ortotópico, aunque en general los resultados no han sido adecuados.<sup>14,40</sup> Asimismo, existe preocupación acerca de la recurrencia tumoral en el caso de neoplasias de rápido

crecimiento, como los AS cardíacos, en el contexto de los largos períodos de espera para el trasplante. Además, se observa escasez de donantes, mientras que la inmunosupresión podría también estimular el crecimiento de micrometástasis no reconocidas en el momento del diagnóstico o bien predisponer a los pacientes a la aparición de una nueva neoplasia.<sup>41</sup>

Incluso a pesar de una adecuada pesquisa preoperatoria de lesiones secundarias, muchos pacientes fallecen como consecuencia de las metástasis. Si bien algunos autores han informado períodos de supervivencia de hasta 3 años,<sup>42</sup> otros expertos no han identificado diferencias en el pronóstico a largo plazo.<sup>43</sup> Sólo el trasplante en los pacientes con respuesta al tratamiento se asocia con la posi-

bilidad de supervivencia a largo plazo. La eventual curación de la enfermedad probablemente tendrá lugar a partir de las terapias biológicas que se encuentran en investigación.<sup>44</sup> Se están llevando a cabo estudios clínicos con compuestos como la angiostatina y la endostatina, que inhiben la formación y el crecimiento de neovasos que se originan por la acción del VEGF producido por el propio tumor.<sup>44</sup>

En conclusión, dada la escasa prevalencia de los AS cardíacos, resulta muy difícil para los cirujanos torácicos disponer de la experiencia suficiente para recomendar la mejor estrategia terapéutica para cada paciente. La terapia multimodal aplicada por numerosos centros cardiotorácicos de referencia podría allanar el camino para un mejor tratamiento de estos tumores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

### Autoevaluación del artículo

**Las neoplasias más frecuentes del corazón son las metástasis de otros tumores, cuya prevalencia es 20 a 40 veces mayor que la correspondiente a las neoplasias malignas primarias.**

**¿Cuál es el sarcoma cardíaco de mayor prevalencia?**

A, El sinoviosarcoma; B, El histiosarcoma mixto; C, El rhabdomyosarcoma; D, El angiosarcoma.

Verifique su respuesta en [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125676](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125676)

**Cómo citar este artículo:** Murinello A. Revisión sobre angiosarcoma cardíaco. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 19(1):5-8, Mar 2014.

**How to cite this article:** Murinello A. Cardiac angiosarcoma: a review. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 19(1):5-8, Mar 2014.

### Bibliografía

- Sabatine MS, Colucci WS, Schoen FJ. Primary tumors of the heart. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editores. *Braunwald's heart disease* 7<sup>a</sup> ed. Filadelfia, EE.UU.: Elsevier Saunders; 2005. Pp. 1741-1755.
- Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 191:127-138, 1980.
- Rettmair K, Stierle U, Sheikhzadeh A y col. Primary angiosarcoma of the heart. Report of a case and review of the literature. *Jpn Heart J* 34:667-683, 1993.
- Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer* 69:387-395, 1992.
- Tazelaar HD, Locke TJ, Mc Gregor LG. Pathology of surgically excised primary cardiac tumors. *Mayo Clin Proc* 67:957-965, 1992.
- Burke AP, Virmani R. Tumors and tumor-like conditions of the heart. En: Silver MD, Gottlieb AI, Schoen FJ, editores. *Cardiovascular pathology*. Filadelfia, EE.UU.: Churchill Livingstone; 2001. Pp. 583-565.
- Putnam JB, Sweeny MS, Colon R, Lanza LA, Frazier OH, Cooley DA. Primary cardiac sarcomas. *Ann Thor Surg* 51:906-910, 1991.
- Piazza N, Chughtai T, Toledano K y col. Primary cardiac tumors. Eighteen years of surgical experience on 21 patients. *Can J Cardiol* 20:1443-1448, 2004.
- Dennig K, Lehmann G, Richter T. An angiosarcoma in the left atrium. *N Engl J Med* 342:443-444, 2000.
- Gong Y, Hong T, Chen M, Huo Y. A right heart angiosarcoma with rapidly progressing hemorrhagic pericardial effusion. *Intern Med* 50:455-458, 2011.
- Janigan DT, Husain A, Robinson NA. Cardiac angiosarcoma-a review and a case report. *Cancer* 57:852-859, 1986.
- Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S y col. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective review of 161 cases. *Ann Oncol* 18:2030-2036, 2007.
- Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 4:66-74, 2011.
- Crespo MG, Pulpon LA, Pradas G y col. Heart transplantation for cardiac angiosarcoma: should its indication be questioned? *J Heart Lung Transplant* 12:527-530, 1993.
- Kurian KC, Weisshaar D, Parekh H, Berry GJ, Reitz B. Primary cardiac angiosarcoma: case report and review of the literature. *Cardiovascular Pathology* 15:110-112, 2006.
- Donsbeck AV, Ranchere D, Coindre JM, Le Gall F, Cordier JF, Loire R. Primary cardiac sarcomas: an immunohistochemical and grading

- study with long-term follow-up of 24 cases. *Histopathology* 34:295-304, 1999.
- Amonkar GP, Deshpande JR. Images in Cardiovascular Pathology-cardiac angiosarcoma. *Cardiovascular Pathology* 15:57-58, 2006.
- Burke A, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. En: Atlas of tumor pathology. Washington DC, EE.UU.: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. Pp. 136-140. (3<sup>rd</sup> series; fasc 16).
- Adem C, Ambry MC, Tazeler HD, Meyers JL. Metastatic angiosarcoma masquerading as diffuse pulmonary hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 125:1562-1565, 2001.
- Zu Y, Perle MA, Yan Z, Liu J, Kumar A, Waisman J. Chromosomal abnormalities and p53 gene mutation in a cardiac angiosarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 9:24-28, 2001.
- Naka M, Tomita Y, Nakanishi H, et al. Mutations of p53 tumor-suppressor gene in angiosarcoma. *Int J Cancer* 71:952-955, 1997.
- García JM, González R, Silva JM y col. Mutational status of K-ras and TP53 genes in primary sarcomas of the heart. *Brit J Cancer* 82:1183-1185, 2000.
- Shanmugan G. Primary cardiac tumors. *Europ J Cardio-Thor Surg* 29:925-932, 2006.
- Grebenc ML, Rosado de Christensen ML, Green CE, Galfin KR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 20:1073-1103, 2000.
- Murinello A, Mendonça P, Abreu A y col. Cardiac angiosarcoma-a review. *Portuguese J Cardiol* 26(5):577-584, 2007.
- Yamamoto T, Umeda T, Nishioka K. Immunohistochemical distribution of stem cell factor and kit receptor in angiosarcoma. *Acta Derm Venereol* 80:443-445, 2000.
- Hsieh P-L, Lee D, Chiou K-R y col. Echocardiographic features of primary cardiac sarcomas. *Echocardiography* 19:215-220, 2002.
- Araoz PA, Eklund HE, Wech TJ, Breen JF. CT and MR imaging of primary cardiac malignancies. *Radiographics* 19:1421-1434, 1999.
- Qingyi M, Hong L, Lima J, Wenjing T, Yuanyu Q, Shengan L. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 patients. *Int J Cardiol* 84:69-75, 2002.
- Freeman WK, Reeder GS. Cardiac neoplasias and thrombi. En: Freeman WK, Seward JB y col., editores. *Transesophageal echocardiography*. New York, EE.UU.: Little Brown; 1994. Pp. 339-384.
- Kim EE, Wallace S, Abello R y col. Malignant car-

- diac fibrous histiocytoma and angiosarcoma: MR features. *J Comput Assist Tomogr* 13:627-632, 1989.
- Yahata S, Endo T, Houma H, et al. Sunray appearance on enhanced magnetic resonance image of cardiac angiosarcoma with pericardial obliteration. *Am Heart J* 127:468-471, 1994.
- Herman MA, Shankerman RA, Edwards WD, Shub C, Schaff HV. Primary cardiac angiosarcoma: a clinicopathologic study of six cases. *J Thorac Cardiovascul Surg* 103:655-664, 1992.
- Scheld HH, Nestle HW, King D. Resection of a heart tumour using autotransplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 36:40-43, 1988.
- Kallenbach K, Haverich A. Explantation of the heart for resection of primary cardiac tumors can be avoided by partial ex situ heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 51:293-294, 2003.
- Kodali D, Seetharamans K. Sarcoma, Article ID 39130 (online). 1-3, 2006.
- Nobuyukik K, Shiro F, Masaki K, Yukibiro T. Angiosarcoma arising from the right atrium: remarkable response to concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncology* 6:970, 2011.
- Pigot C, Welker M, Khosla P, Higgins RS. Improved outcome with multimodality therapy in primary cardiac angiosarcoma. *Nature Clinical Practice Oncology* 5:112-115, 2008.
- Kakizaki S, Tagari H, Hosaka Y. Cardiac angiosarcoma responding to multidisciplinary treatment. *Int J Cardiol* 62:273-275, 1997.
- Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Fricker FJ, Hardesty RL. Heart transplantation in patients with malignant disease. *J Heart Transplant* 9:627-629, 1990.
- Frota-Filho JD, Luchese FA, Leães P, Valente LA, Vieira MS, Blacher C. Primary cardiac angiosarcoma. A therapeutic dilemma. *Arq Bras Cardiol* 78:589-591, 2002.
- Gowdamarajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 15:121-125, 2000.
- Überfuhr P, Meiser B, Fuchs Ay col. Heart transplantation: an approach to treating primary cardiac sarcoma? *J Heart Lung Transplant* 21:1135-1139, 2002.
- Reardon MJ. Cardiac angiosarcoma. *Amschwand Sarcoma Cancer Foundation*. Disponible en: [www.sarcomacancer.org/index.php?page=dr-michael-j-reardon-on-cardiac-angiosarcoma](http://www.sarcomacancer.org/index.php?page=dr-michael-j-reardon-on-cardiac-angiosarcoma). Consultado Feb 25, 2013.

## B - Estatinas en altas dosis y regresión de la aterosclerosis subclínica en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada

### *High-dose statin therapy and subclinical atherosclerosis regression in patients who suffer from familial combined hyperlipidemia*

*“El tratamiento con atorvastatina en altas dosis es eficaz para la regresión de la placa de ateroma en tan sólo 12 meses en los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Esta reducción se vuelve estable si se continúa el tratamiento durante 2 años.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Sergio Martínez-Hervas**

Médico adjunto, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España

Enviar correspondencia a: S. Martínez-Hervas. Av. Blasco Ibáñez 17 - 46010 Valencia, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Valencia, España (especial para SIIC)

**SIIC: La hiperlipidemia familiar combinada (HFC) es una afección de elevada prevalencia en la población general. ¿Cuál es la relación entre esta enfermedad y el riesgo cardiovascular?**

SMH: La HFC es una enfermedad muy frecuente, con una prevalencia estimada del 1% al 3% en la población general y hasta del 20% en pacientes con cardiopatía isquémica temprana. De hecho, fue descrita hace relativamente poco tiempo (década del 70), precisamente en pacientes jóvenes con cardiopatía isquémica. Existe una clara asociación entre esta enfermedad y el riesgo de manifestar enfermedad cardiovascular. Esto no es de extrañar debido a la fisiopatología de la enfermedad, que induce en estos individuos un fenotipo lipoproteico altamente aterogénico, junto con resistencia a la insulina.

**Si bien se dispone de escalas para la clasificación de pacientes en categorías de riesgo vascular, se reconocen inconvenientes para su uso. ¿Qué limitaciones se describen para estas escalas?**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Por ello es necesaria una adecuada valoración del riesgo cardiovascular. En este sentido, es cierto que las escalas de riesgo cardiovascular permiten clasificar a los individuos en distintos grupos de riesgo y así decidir un tratamiento. Sin embar-

go, tienen importantes limitaciones. Por un lado, no son útiles para todas las poblaciones. Una tabla de riesgo es especialmente útil para aquella población en la que se ha validado. Por otro lado, algunas tablas no miden riesgo, sino mortalidad cardiovascular. Además, las estimaciones suelen ser a corto plazo, por lo que en individuos jóvenes el riesgo podría subestimarse. Por ello, necesitaremos otras herramientas que permitan una adecuada valoración del riesgo cardiovascular de los individuos.

**¿Cuáles de esas escalas han sido validadas en la población iberoamericana?**

Diversos estudios han evaluado la utilidad de diferentes tablas de riesgo cardiovascular, fundamentalmente las tablas de riesgo de Framingham. Al igual que ocurre en población española, esas tablas deberían adecuarse a la población en estudio.

**A partir de la necesidad de estratificar el riesgo para definir terapias más agresivas, se dispone de métodos no invasivos de evaluación. ¿Cuál es el papel de la medición del espesor de la íntima y media en este proceso?**

Dado que las estimaciones de riesgo tienen importantes limitaciones, y hasta en un porcentaje no desdeñable de pacientes con infarto de miocardio o muerte súbita éstos son la forma de presentación clínica de la aterosclerosis que hasta ese momento había permanecido silente, sería útil disponer de otros medios para poder evaluar con mayor exactitud el riesgo cardiovascular. Es decir, métodos diagnósticos que indiquen cómo están realmente las arterias de un individuo. La acción preventiva se basará en el diagnóstico de la lesión arterial preclínica mediante técnicas de imágenes. En este sentido, la valoración ecográfica del espesor de la íntima y media (EIM) en carótida se emplea actualmente como un índice medible de la presencia de aterosclerosis. Este método no invasivo ha

surgido en un intento de redefinir la estratificación del riesgo y la necesidad de tratamientos mucho más agresivos, ya que incrementos en el EIM de la arteria carótida o la presencia de placas de ateroma se han asociado de forma directa con un incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular.

***La atorvastatina es un potente hipolipemiente que puede corregir las alteraciones de los lípidos en individuos con HFC. ¿Qué pacientes se benefician en mayor medida con este tratamiento?***

La atorvastatina es un fármaco potente capaz de corregir las alteraciones lipídicas y metabólicas presentes en los sujetos con HFC. Los sujetos que más se benefician son aquellos con elevado riesgo cardiovascular, dado que dosis altas permiten alcanzar los objetivos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), incluso partiendo de cifras elevadas.

***Por favor, resume la metodología del estudio.***

Se estudiaron de forma consecutiva 100 pacientes (48 mujeres y 52 varones) mayores de 18 años, con diagnóstico de HFC, procedentes de nuestra Unidad de Lípidos, todos ellos en prevención primaria y no diabéticos. Se determinaron parámetros clínicos y bioquímicos y se realizó ecografía carotídea. A aquellos que presentaron placas de ateroma se les propuso iniciar tratamiento con 80 mg de atorvastatina de forma diaria durante un período de 2 años. Durante el seguimiento se realizó una nueva ecografía carotídea al año y a los 2 años de iniciado dicho tratamiento para determinar el espesor de la placa de ateroma, así como un control analítico del perfil lipídico.

***¿Cuáles han sido los resultados de la evaluación inicial del EIM en el grupo de estudio?***

Un porcentaje considerable de pacientes, 29%, presentaba placa de ateroma, 18 de forma unilateral y 11 de forma bilateral, con un total de 40 placas. De éstas, 32 se localizaron en el bulbo carotídeo, 7 en el centímetro proximal al bulbo carotídeo de la arteria carótida común y una en la arteria carótida interna. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre los sujetos con placa de ateroma y sin ésta en cualquiera de los parámetros que permitieran predecir qué sujetos con HFC serían susceptibles de presentar aterosclerosis subclínica.

***La terapia con atorvastatina se asoció con modificaciones en la magnitud del EIM. ¿Podría describir esos cambios?***

De los 29 sujetos que presentaron placa de ateroma, 20 decidieron iniciar el tratamiento con 80 mg diarios de atorvastatina. Finalmente, 16 pacientes completaron los 2 años de seguimiento. Observamos que al año de tratamiento y tras alcanzar cifras de LDLc < 100 mg/dl de forma sostenida (niveles plasmáticos de LDLc aproximadamente un 30% menores en comparación con las concentraciones previas al tratamiento) se reduce el espesor de la placa de ateroma un 10%, efecto que se mantiene a los 2 años.

***En la cohorte de estudio, ¿se informaron efectos adversos relevantes asociados con el tratamiento?***

En general, las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados. En los individuos que iniciaron dosis altas de atorvastatina no se planteó ningún tipo de efecto secundario significativo durante los 2 años de seguimiento.

***¿Considera que la regresión observada del EIM mediante la terapia con altas dosis de atorvastatina podría asociarse con modificaciones favorables en el pronóstico cardiovascular?***

Estudios prospectivos han demostrado que el incremento del EIM se asocia con un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus y que el descenso del EIM mediante estatinas se vincula con una reducción de los episodios cardiovasculares. Por tanto, la regresión del espesor de la placa de ateroma, e incluso la falta de progresión del EIM en sujetos con elevado riesgo cardiovascular, como son los sujetos con HFC, tiene importantes repercusiones clínicas, dado que un tratamiento hipolipemiente intensivo podría contribuir a la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

***De acuerdo con los resultados obtenidos, ¿en qué grupo de sujetos recomendaría el tratamiento intensivo con atorvastatina?***

En general, el tratamiento intensivo con estatinas o un tratamiento hipolipemiente combinado estarían indicados en todos aquellos individuos con elevado riesgo cardiovascular en los que se desea conseguir un objetivo de LDLc menor de 100 mg/dl (o menor de 70 mg/dl). En nuestro caso concreto, podría tener una mayor utilidad en aquellos en los que se detecten anomalías vasculares tempranas que preceden a la aterosclerosis clínica, para así tratar de evitar la aparición de enfermedad cardiovascular, ya que esos pacientes deberían ser considerados de muy alto riesgo cardiovascular.

***En función de su experiencia, ¿se dispone de otros trabajos similares efectuados en la población española o latinoamericana?***

Sí, existen datos en la población española con hipercolesterolemia familiar, donde el tratamiento intensivo hipolipemiente se asoció con ausencia de progresión del EIM carotídeo.

***A modo de conclusión, ¿cuáles son las principales repercusiones para la práctica clínica cotidiana?***

Nuestros resultados demuestran la importancia de realizar una ecografía carotídea en pacientes con elevado riesgo cardiovascular como son las personas con HFC. Al tratarse de una exploración sensible, reproducible y no invasiva, sería recomendable realizarla, ya que en un porcentaje considerable de dichos individuos, incluso en prevención primaria, se demostró la presencia de aterosclerosis subclínica, si bien no existe una recomendación clara de a quién realizar esta exploración.

Además, el tratamiento con atorvastatina en altas dosis es un tratamiento eficaz para la regresión de la placa de ateroma en tan sólo 12 meses en este tipo de pacientes, reducción que se vuelve estable si se continúa el tratamiento durante 2 años.

Como ya he comentado, estudios prospectivos han demostrado que el incremento del EIM se asocia con un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus, mientras que el descenso del EIM se vincula con una reducción de los episodios cardiovasculares. Por tanto, la regresión del espesor de la placa de ateroma tiene importantes repercusiones clínicas, dado que un tratamiento hipolipemiente intensivo podría contribuir a la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Nuestros datos sugieren la conveniencia de tratar a pacientes de elevado riesgo cardiovascular con dosis altas de atorvastatina. No obstante, son necesarios estudios

prospectivos en los que se valore si una reducción de las cifras de LDLc, asociada con una reducción del espe-

sor de la placa de ateroma o del EIM, se vincula con un descenso de la incidencia de enfermedad cardiovascular.

*El autor no manifiesta conflictos de intereses.*

### **Autoevaluación del artículo**

**La hiperlipidemia familiar combinada es una enfermedad muy frecuente, con una prevalencia estimada del 1% al 3% en la población general y hasta del 20% en pacientes con cardiopatía isquémica temprana.**

**¿Cuál de estos biomarcadores puede ser un parámetro útil para definir la presencia de aterosclerosis subclínica, en especial en sujetos con hiperlipidemia familiar combinada?**

A: El electrocardiograma intracoronario; B: El espesor miointimal carotídeo; C: La medición de las placas de ateroma en las ilíacas mediante resonancia magnética; D: La determinación de 1.5-anhidroglucitol plasmático; E: Ninguna es correcta.

**Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129102](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129102)**

**Cómo citar este artículo:** Martínez-Hervas S. Estatinas en altas dosis y regresión de la aterosclerosis subclínica en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Trabajos Distinguidos Cardiología 19(1):9-11, 2014.

**How to cite this article:** Martínez-Hervas S. High-dose statin therapy and subclinical atherosclerosis regression in patients who suffer from familial combined hyperlipidemia. Trabajos Distinguidos Cardiología 19(1):9-11, 2014.

### **Bibliografía**

Martínez-Hervas S, Priego A, Ascaso J y col. Medicina Clínica 138(1):1-6, Ene 2012.

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.

## 1 - Aterosclerosis Carotídea Subclínica en Pacientes con Hiperlipidemia Familiar Combinada. Evolución tras 2 Años de Tratamiento con Dosis Altas de Atorvastatina

Martínez-Hervás S, Priego A, Ascaso JF y colaboradores

Universidad de Valencia, Valencia y otros centros participantes; España

[Subclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Familial Combined Hyperlipidemia. Two Years Follow-Up after Treatment with High Doses of Atorvastatin]

Medicina Clínica 138(1):1-6, Ene 2012

*La detección de aterosclerosis subclínica por estimación del espesor miointimal carotídeo y la administración de altas dosis de atorvastatina podrían constituir un recurso útil para disminuir la aparición de enfermedad cardiovascular en individuos de alto riesgo, como los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada.*

La hiperlipidemia familiar combinada (HFC) tiene una prevalencia del 1% al 3% en la población general y se caracteriza por elevada capacidad aterogénica, resistencia a la insulina y cardiopatía isquémica temprana. La estimación del riesgo individual de cada paciente por medio de escalas permite estratificar a estos sujetos en grupos de riesgo bajo, intermedio o elevado. No obstante, se admiten las limitaciones de esas herramientas; asimismo, se reconoce que algunas situaciones no contempladas en esas escalas pueden requerir tratamiento intensificado para lograr un nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) menor de 100 mg/dl.

El cálculo del espesor miointimal en las carótidas (EMIC) constituye una estrategia para definir la presencia de aterosclerosis de modo no invasivo. Los incrementos del EMIC o la detección de placas de ateroma se correlacionan en forma directa con la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular. Se ha definido que la reducción del LDLc se vincula con la regresión de estas lesiones de la pared vascular. En este sentido, la atorvastatina es un fármaco que puede corregir las alteraciones metabólicas y del perfil lipídico descritas en sujetos con HFC, en especial en aquellos con riesgo vascular elevado.

En el presente estudio, los autores se propusieron estimar la existencia de alteraciones carotídeas en individuos con HFC y cuantificar el efecto de la terapia

con 80 mg diarios de atorvastatina indicados durante 2 años, en términos del EMIC.

### Pacientes y métodos

Participaron 100 individuos mayores de 18 años, con HFC, definida por los niveles de colesterol, triglicéridos o ambos por encima del percentilo 90 (más de 200 mg/dl o 150 mg/dl, en orden respectivo), concentración de apolipoproteína B (ApoB) no menor de 1.2 g/l y antecedente familiar de patrón autosómico dominante de dislipidemia con fenotipo lipoproteico múltiple. Fueron excluidos los pacientes diabéticos, en fase de prevención cardiovascular secundaria o con contraindicaciones para la administración de estatinas.

Se llevó a cabo una anamnesis detallada, así como un examen físico que incluyó la determinación de la presión arterial y los parámetros antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura). Se cuantificaron los niveles del colesterol total y su fracción asociada con lipoproteínas de alta densidad, con posterior cálculo del LDLc mediante la fórmula de Friedewald. Asimismo, se midió la glucemia, la insulinemia y los niveles de ApoB, triglicéridos y proteína C-reactiva de alta sensibilidad, con cálculo del índice HOMA.

También, se evaluó la carótida primitiva, el bulbo carotídeo y la carótida interna por medio de ecografía, con cálculo del EMIC en la región previa a la bifurcación de la carótida primitiva. Los engrosamientos focales del EMIC con una altura no menor de 1 mm o superior al 50% del EMIC adyacente se definieron como placa de ateroma. A los pacientes que presentaron lesiones de ateroma se les propuso una terapia con 80 mg diarios de atorvastatina durante 2 años, con controles ecográficos anuales y del perfil lipídico.

Todos los datos obtenidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con aplicación de análisis de covarianza para corrección de variables de confusión e instrumentación de modelos de correlación multivariados con regresión lineal y logística.

### Resultados

Participaron 48 mujeres y 52 hombres con diagnóstico de HFC; el 29% presentaba placas de ateroma de localización unilateral o bilateral. Los individuos afectados se caracterizaron por edad mayor y por niveles más elevados de colesterol total, LDLc y ApoB, en comparación con los 71 pacientes sin placas de ateroma. Veinte de los 29 sujetos con lesiones carotídeas decidieron iniciar el tratamiento con 80 mg diarios de atorvastatina; 16 de estos pacientes completaron los 2 años de seguimiento.



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En los individuos que recibieron tratamiento se verificó una disminución superior al 30% en la concentración de LDLc, así como una reducción cercana al 10% en la media del EMIC. Ambos descensos fueron significativos en relación con los valores previos a la administración del tratamiento, sin diferencias de significación estadística entre los parámetros informados en el primer y el segundo año. Mediante la aplicación de un análisis multivariado se comprobó que tanto el EMIC inicial como la presencia de placas de ateroma se correlacionaron de modo significativo con la edad. De igual forma, la terapia con atorvastatina se asoció significativamente con un menor EMIC.

## Discusión

En el presente estudio participaron pacientes con HFC en prevención primaria, sin diabetes ni manifestaciones clínicas de aterosclerosis. Mediante la pesquisa ecográfica se comprobó una prevalencia del 29% de placas carotídeas de ateroma; en estos sujetos se propuso un tratamiento con dosis máximas de atorvastatina, ya sea de inicio o como sustitución de la terapia hipolipemiente previa, con un objetivo de LDLc menor de 100 mg/dl y lo más próximo posible a 70 mg/dl. Después de un año de tratamiento y luego de alcanzar concentraciones de LDLc inferiores a 100 mg/dl en forma sostenida, se comprobó una reducción del orden del 10% del grosor de las placas de ateroma. Este efecto se mantuvo en el control realizado a los 2 años.

La atorvastatina constituye una de las estatinas de mayor potencia; la dosis de 80 mg diarios se vincula con una reducción del orden del 40% al 50% del LDLc, en comparación con las cifras iniciales. Los resultados obtenidos permitieron verificar a los investigadores la utilidad de la ecografía carotídea en individuos con alto riesgo cardiovascular, con el fin de identificar a aquellos que podrían beneficiarse con el tratamiento intensificado. La detección de alteraciones vasculares previas a la aterosclerosis clínica permitiría explicar el motivo por el cual algunas personas con HFC evolucionan con enfermedad cardiovascular o no lo hacen, pese al aparente control de los lípidos plasmáticos. Al dividir la cohorte inicial en función de la presencia o ausencia de placas de ateroma, no se reconocieron diferencias significativas en términos del perfil de lípidos, la resistencia a la insulina o los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad. En estudios prospectivos previos se informó que el aumento del EMIC se correlacionó con mayor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, mientras que la reducción del EMIC, por medio de la administración de estatinas, se vincula con la disminución de la probabilidad de episodios cardiovasculares. Por lo tanto, los expertos postulan que la regresión de las placas de ateroma o, incluso, la falta de progresión del EMIC en sujetos de alto riesgo cardiovascular podrían asociarse con repercusiones clínicas destacadas. Así, agregan que la administración de altas dosis de atorvastatina a estos pacientes con HFC fue una estrategia eficaz para la regresión de la placa de ateroma con sólo 12 meses de tratamiento, con persistencia del efecto al continuar la

terapia durante 2 años en total. Los expertos enfatizan en la probable conveniencia de tratar a los pacientes de alto riesgo con dosis elevadas de atorvastatina, si bien admiten la necesidad de estudios prospectivos que valoren tanto la reducción de las cifras del LDLc como la regresión de las placas de ateroma y el EMIC, en términos de la incidencia de enfermedad cardiovascular.

## Conclusiones

La detección de aterosclerosis subclínica y la administración de altas dosis de atorvastatina podrían constituir un recurso útil para disminuir la aparición de enfermedad cardiovascular en individuos con alto riesgo cardiovascular, como los pacientes con HFC.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/140407](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/140407)

## 2 - Estatinas y Riesgos de Recurrencia de Accidente Cerebrovascular y de Mortalidad tras un Accidente Cerebrovascular Isquémico: el Fukuoka Stroke Registry

Makihara N, Kamouchi M, Kitazono T y colaboradores

Kyushu University; Kyushu University Hospital; Fukuoka, Japón

[Statins and the Risks of Stroke Recurrence and Death after Ischemic Stroke: The Fukuoka Stroke Registry]

*Atherosclerosis* 231(2):211-215, Dic 2013

*En el presente estudio de observación, prospectivo y multicéntrico, el tratamiento con estatinas al momento del alta hospitalaria, después de un primer accidente cerebrovascular isquémico, se asocia con la reducción significativa tanto del riesgo de eventos cerebrovasculares como de la tasa de mortalidad.*

En numerosos estudios controlados y aleatorizados se ha demostrado que las estatinas son beneficiosas en términos de la prevención del accidente cerebrovascular (ACV); asimismo, la indicación de altas dosis parece asociarse con menor riesgo de ACV recurrente. En un metanálisis de ensayos aleatorizados y controlados en el que se incluyeron los datos del estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*, la terapia con estatinas se correlacionó con la reducción significativa de la probabilidad de recurrencia de ACV. No obstante, no se ha establecido si el uso de estos fármacos, en dosis menores de las informadas en los estudios clínicos, también resulta eficaz para reducir el riesgo de ACV recurrente después de un episodio de ACV isquémico. Según los investigadores, la progresiva reducción del cumplimiento terapéutico durante el seguimiento podría vincularse con un menor efecto de esta intervención.

En el presente ensayo, los autores se propusieron definir si la prescripción de estatinas al momento del alta hospitalaria se asocia con menor riesgo de recurrencia y de mortalidad después de un primer evento de ACV isquémico en una cohorte numerosa de pacientes japoneses.

## Métodos

El *Fukuoka Stroke Registry* (FSR) es una base multicéntrica de datos de pacientes con ACV agudo. Se obtuvo información demográfica de los participantes, así como datos acerca de la historia clínica, el tratamiento previo a la internación, la terapia de emergencia, el enfoque durante la hospitalización, la capacidad para las actividades de la vida diaria, los síntomas neurológicos y los parámetros de laboratorio. Todos los pacientes incluidos en el FSR contaban con neuroimágenes. Los ACV se clasificaron en isquémicos, hemorrágicos (intracerebrales o hemorragia subaracnoidea) u otros. A su vez, los ACV isquémicos se caracterizaron de acuerdo con los criterios del *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Therapy*, por lo cual los eventos de origen no cardioembólico se consideraron una oclusión de vasos pequeños o grandes o, bien, de otras etiologías.

Tras la exclusión de los sujetos con eventos previos o recurrencia de ACV y de mortalidad durante la hospitalización, se consideraron los datos de 2 822 sujetos con un primer episodio de ACV isquémico. Se pesquisaron los factores de riesgo cardiovascular, los lípidos plasmáticos, la presencia de enfermedad coronaria, el antecedente de insuficiencia renal crónica y el uso de fármacos (antihipertensivos, anticoagulantes, indicación previa de hipolipemiantes). Se indicaron estatinas de acuerdo con el criterio de los médicos tratantes, sobre la base de las recomendaciones de tratamiento vigentes en Japón.

Los eventos cerebrovasculares, que incluyeron la recurrencia de ACV y los accidentes isquémicos transitorios (AIT), se definieron como criterio principal de valoración, mientras que el criterio secundario de valoración fue la mortalidad por todas las causas. Se efectuaron controles a los 3, 6 y 12 meses, con seguimiento anual posterior.

Los datos reunidos se procesaron con modelos de riesgo proporcional de Cox, con cálculo de los *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se llevaron a cabo análisis de subgrupos definidos por la edad y el sexo, así como un análisis de sensibilidad para los 2 208 individuos con ACV de origen no cardioembólico.

## Resultados

De los 2 822 pacientes incluidos en el análisis, el 35.2% (n = 993) fue tratado con estatinas al momento de alta hospitalaria. En ese subgrupo, 377 sujetos ya recibían estos fármacos antes del ACV, mientras que los 616 enfermos restantes comenzaron el tratamiento durante la internación. En comparación con los pacientes que no empleaban estatinas, los sujetos que recibieron estos fármacos se caracterizaron por una menor media de edad, predominio de mujeres y mayor probabilidad de antecedentes de hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria. Los síntomas neurológicos fueron de menor magnitud en los individuos tratados con estatinas, en relación con aquellos que no las recibían.

La mediana del seguimiento se estimó en 2 años a partir del ACV. Durante ese período se diagnosticaron eventos cerebrovasculares en 305 pacientes

(221 casos de ACV isquémico, 33 episodios de hemorragia intracerebral, 3 casos de hemorragia subaracnoidea, 19 eventos de AIT y 29 casos de naturaleza desconocida). El riesgo acumulativo de eventos cerebrovasculares fue significativamente menor entre los participantes tratados con estatinas, en comparación con los pacientes que no las recibían (13.8% contra 19.5%, en ese orden;  $p = 0.005$ ). La aplicación de un ajuste estadístico multivariado, que incluyó la edad y el sexo, permitió confirmar que la terapia con estatinas se correlacionó en forma independiente con menor riesgo de estos episodios (HR: 0.70; IC 95%: 0.53 a 0.92;  $p = 0.011$ ). Se informaron 345 muertes durante el período de seguimiento, con un riesgo acumulado para un lapso de 4 años de 11.8% para los pacientes tratados con estatinas y de 21.7% en aquellos que no recibían este tratamiento ( $p < 0.001$ ). Tras un ajuste estadístico multivariado se comprobó que la terapia con estatinas se asoció de modo independiente con menor riesgo de ACV isquémico (HR: 0.67; IC 95%: 0.50 a 0.89;  $p = 0.006$ ).

En el análisis de sensibilidad de los 2 208 pacientes con ACV de origen no cardioembólico se detectaron 235 eventos cerebrovasculares y 204 muertes durante el seguimiento. El riesgo acumulado de ambos criterios de valoración fue significativamente menor entre los individuos tratados con estatinas ( $p = 0.006$  y  $p < 0.001$ , en orden respectivo). En el modelo de ajuste estadístico multivariado, la administración de estos fármacos se correlacionó en forma independiente con la reducción significativa del riesgo de eventos cerebrovasculares (HR: 0.66; IC 95%: 0.49 a 0.89;  $p = 0.007$ ) y con una tendencia a la disminución de la tasa de mortalidad (HR: 0.75; IC 95%: 0.53 a 1.04;  $p = 0.084$ ). No se demostraron signos de heterogeneidad en los resultados de los análisis de subgrupos definidos en función de la edad y el sexo.

## Discusión y conclusiones

De acuerdo con los autores, en el presente estudio de observación, prospectivo y multicéntrico se demostró que el tratamiento con estatinas al momento de alta hospitalaria, después de un primer ACV isquémico, se asocia con la reducción significativa tanto del riesgo de eventos cerebrovasculares como de la tasa de mortalidad. Por consiguiente, la práctica habitual de indicación de estos fármacos podría prevenir la recidiva de los ACV y mejorar la supervivencia de estos pacientes. En diversos metanálisis de estudios controlados y aleatorizados se ha señalado que esta estrategia disminuye tanto el riesgo de un primer ACV como la probabilidad de recurrencia. Sin embargo, las dosis de estatinas indicadas en esos estudios fueron superiores a las informadas en el presente ensayo. Los investigadores señalan que, en pacientes de origen asiático, se verifica que las dosis reducidas de estatinas son suficientes para lograr el control de los lípidos plasmáticos. Por consiguiente, las dosis óptimas de estatinas parecen variar en función de los factores étnicos. Ante la eficacia similar del empleo de dosis más reducidas, enfatizan en sus ventajas potenciales

en términos de la disminución de la probabilidad de efectos adversos asociados o de ACV hemorrágico. Se requieren estudios de validación para confirmar esta hipótesis.

Las dosis y el tipo de estatinas varían en función de cada paciente y de las preferencias de los profesionales de la salud. Los expertos agregan que el cumplimiento terapéutico puede reducirse con el tiempo. En este ensayo, los autores informaron que la eficacia de las estatinas para reducir el riesgo de recurrencia de los ACV y la tasa de mortalidad fue similar en sujetos de mediana edad o en ancianos, por un lado, y en hombres o mujeres, por el otro. Por consiguiente, de acuerdo con los resultados obtenidos, postulan que estos fármacos parecen eficaces para la prevención de la recurrencia de los ACV isquémicos en pacientes con eventos secundarios a procesos tromboticos en la práctica clínica.

Tanto en un metanálisis como en el estudio SPARCL se informó que la reducción del riesgo de ACV en pacientes tratados con estatinas se correlacionó con la disminución de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En el presente ensayo, la concentración plasmática de LDLc fue significativamente menor en los pacientes tratados con estatinas, en comparación con aquellos no tratados. Si bien no se dispuso de información a largo plazo para este biomarcador, esta reducción del nivel de LDLc en el marco de la terapia con estatinas podría relacionarse con menor probabilidad de recurrencia y de mortalidad asociada con un primer episodio de ACV isquémico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140410](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140410)

### 3 - Mal Control Glucémico y Arritmias

Arnò R, Bastagli L, Martignani C

University of Bologna, Bologna, Italia

[Poor Glycaemic Control and Arrhythmias]

Endocrine Research 38(4):206-214, Nov 2013

*La hiperglucemia y la hipoglucemia se caracterizan por efectos agudos sobre la estabilidad eléctrica y el sistema de conducción del corazón. El control glucémico inadecuado en pacientes con diabetes tipo 2 se relaciona con aumento en los eventos arrítmicos y aparición o progresión de bloqueos en la conducción.*

La diabetes mellitus es una afección crónica, de naturaleza progresiva, en la que se describe elevación de la glucemia con otras alteraciones metabólicas concurrentes. La diabetes es consecuencia de anomalías en la secreción o en la acción de la insulina o, bien, de ambos procesos. Además de definirse como un factor relevante de riesgo para la aparición de aterosclerosis, la diabetes constituye, en sí misma, una enfermedad cardíaca, dadas las modificaciones que esta afección induce en la producción de adenosín trifosfato en

los cardiomiocitos. Sin embargo, la terapia dirigida al control de la glucemia se dificulta en el marco de las frecuentes comorbilidades presentes en estos pacientes. Asimismo, el tratamiento intensificado de la diabetes se relaciona con la inducción de hipoglucemia; como contrapartida, las dosis insuficientes pueden desencadenar hiperglucemia. Ambas alteraciones de los niveles de glucemia se han vinculado con la producción de arritmias cardíacas, atribuidas al incremento de las catecolaminas circulantes y a la prolongación del intervalo QT corregido. Además, la disautonomía cardíaca inducida por la diabetes y la resistencia a la insulina también son factores arritmogénicos.

En el presente estudio se describe un análisis de la prevalencia y las características de las arritmias en individuos diabéticos, en relación con el perfil glucémico.

#### Pacientes y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los informes de los electrocardiogramas (ECG) ambulatorios llevados a cabo en un servicio de cirugía cardíaca entre enero de 2009 y marzo de 2011. Se obtuvieron datos clínicos, farmacológicos y del perfil glucémico de los pacientes. De los 1 186 ECG ambulatorios identificados, se reconocieron 92 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (52 hombres y 40 mujeres), con evolución estable de la enfermedad, en tratamiento hipoglucemante durante los 6 meses previos. Mediante aleatorización simple se conformó una cohorte de control (50 hombres y 50 mujeres) entre los individuos no diabéticos que conformaban la base de datos. Se consideraron criterios de exclusión, la edad menor de 60 años, el uso de fármacos simpaticomiméticos y el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En 50 integrantes del grupo de pacientes diabéticos se dispuso de un perfil glucémico completo obtenido por automonitorización correspondiente al mismo día de la realización del ECG. Este subgrupo se dividió en función del control glucémico apropiado (al menos 3 de 4 controles en el intervalo de 100 a 140 mg/dl) o inadecuado; a su vez, los participantes con control glucémico inapropiado fueron subdivididos en función de la tendencia a la hiperglucemia o la hipoglucemia.

Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas y se definió como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

#### Resultados

Las características iniciales fueron similares entre los pacientes diabéticos y el grupo control, con la excepción de la mayor edad en este último grupo y mayor utilización de antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina en los participantes con diabetes tipo 2.

En el análisis de los ECG ambulatorios se verificó que la frecuencia cardíaca fue significativamente mayor en la población diabética, en comparación con los controles, tanto en presencia de ritmo sinusal ( $p < 0.01$ ) como en sujetos con fibrilación auricular ( $p < 0.001$ ). La

prevalencia de arritmias fue superior en los individuos con diabetes, en comparación con el grupo de control; esta diferencia alcanzó niveles estadísticamente significativos para las extrasístoles ventriculares (93.47% contra 82%, en ese orden;  $p < 0.05$ ).

Sólo los enfermos con control glucémico inadecuado (en forma independiente de la tendencia a la hipoglucemia o a la hiperglucemia) tuvieron mayor prevalencia de extrasístoles ventriculares, en comparación con los pacientes con control apropiado de la glucemia. El control glucémico inadecuado se correlacionó con una proporción estadísticamente superior de extrasístoles ventriculares, incluidas las extrasístoles polimorfas. Estas arritmias se han relacionado con pronóstico cardiovascular adverso, aun en individuos sin cardiopatía clínicamente aparente. Asimismo, el control glucémico inadecuado se correlacionó con una prevalencia significativamente mayor de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

Los investigadores señalan que, en el grupo con mal control metabólico, no fue posible reconocer diferencias significativas cuando se analizaron las tendencias a la hipoglucemia o a la hiperglucemia, con la excepción de la menor frecuencia cardíaca en los sujetos con mayor proporción de hipoglucemia. Así, postulan que la ausencia de diferencias entre ambas tendencias podría resultar una consecuencia de la cantidad reducida de participantes.

## Discusión

En estudios previos se han informado efectos agudos de la hipoglucemia y la hiperglucemia sobre la estabilidad eléctrica del corazón y su sistema de conducción. En este análisis que evaluó ECG de pacientes con diabetes tipo 2 se verificó mayor prevalencia de arritmias en estos individuos, en comparación con los sujetos del grupo control; esta diferencia alcanzó niveles de significación estadística para las extrasístoles ventriculares. Los expertos agregan que en el grupo de pacientes diabéticos con mal control glucémico se observó mayor frecuencia y complejidad tanto de las arritmias supraventriculares y ventriculares como de los bloqueos auriculoventriculares avanzados. Asimismo, en los individuos con mal control glucémico se comprobó mayor prevalencia de arritmias graves, como las extrasístoles ventriculares polimórficas.

Las repercusiones del control inadecuado de la glucemia sobre la patogenia de las arritmias se atribuyen a la mayor probabilidad de enfermedad coronaria en estos individuos, tanto a nivel arterial como microvascular, con inducción de microangiopatía y miocardiopatía dilatada. Ambas afecciones cardíacas se asocian con alteraciones del equilibrio ácido-base, que son más prevalentes en personas con control glucémico inadecuado y se relacionan con el incremento en el número de arritmias. También, los autores postulan

la participación de las alteraciones autonómicas en el mayor riesgo arritmogénico de estos pacientes.

En otro orden, agregan, no se identificaron diferencias significativas en la comparación entre la tendencia a la hiperglucemia o la hipoglucemia, como probable corolario de la escasa cantidad de participantes. Sin embargo, la frecuencia cardíaca fue inferior en los individuos con tendencia a la hipoglucemia, en contradicción con los resultados de estudios previos. Se ha informado que la hipoglucemia induce mecanismos moleculares arritmogénicos en el marco de la secreción de catecolaminas. La hiperglucemia se ha vinculado con alteraciones en la conducción de los estímulos y la prolongación del intervalo QT que, a su vez, resulta un factor arritmogénico.

## Conclusiones

Aunque los investigadores admiten limitaciones en el estudio, como su naturaleza retrospectiva y transversal, enfatizan en que tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se caracterizan por efectos agudos sobre la estabilidad eléctrica y el sistema de conducción del corazón. El control glucémico inadecuado se relaciona con aumento en los eventos arrítmicos y aparición o progresión de bloqueos en la conducción. Así, proponen la realización de nuevos estudios para confirmar estos resultados.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/140727](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/140727)

## 4 - La Endocarditis Enterocócica en el Comienzo del Siglo XXI: Análisis del *International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study*

Chirouze C, Athan E, Hoen B y colaboradores

Université de Franche-Comté, Besançon, Francia; Barwon Health, Geelong, Australia y otros centros participantes

[*Enterococcal Endocarditis in the Beginning of the 21<sup>st</sup> Century: Analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study*]

**Clinical Microbiology and Infection** 19(12):1140-1147, Dic 2013

*Este estudio confirma que Enterococcus faecalis es causa de aproximadamente el 90% de las endocarditis infecciosas por enterococos.*

Los enterococos son el tercer grupo de patógenos más frecuente en la endocarditis infecciosa (EI), después de los estreptococos y los estafilococos, y cobran mayor preponderancia entre los pacientes ancianos o con válvulas protésicas y, especialmente, en el contexto hospitalario, lo que parece traducirse en peores resultados clínicos. La EI protésica por enterococos está asociada con mayor predisposición a los abscesos intracardíacos y al carácter indetectable de las vegetaciones por ecocardiografía. Por el contrario, estos individuos no parecen tener mayor incidencia de complicaciones, necesidad de cirugía ni mortalidad.

Debido a la antigüedad de las publicaciones al respecto, este estudio buscó analizar las características y los factores pronósticos actuales de la EI por enterococos.

### Métodos

Para el presente estudio se utilizaron datos del *International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohorts Study (ICE-PCS)*. Participaron en este protocolo 4 794 pacientes de 28 países y sólo se incluyeron los individuos con un primer episodio de EI definida según los criterios modificados de Duke. Los datos se recolectaron en la hospitalización índice de cada participante, con la excepción de la mortalidad al año, constatada por el medio que fuera necesario.

Las variables principales a analizar fueron las tasas de EI adquirida en la comunidad, EI asociada con los cuidados de salud, EI intrahospitalaria (frente a la variante no adquirida en el hospital del grupo asociado con los cuidados de salud) y el microorganismo patógeno, con identificación de la especie cuando fuese posible. Cabe destacar, señalan los autores, que también se incluyeron dos tipos de estreptococos, los orales y los del grupo D.

### Resultados

En total, 1 616 pacientes con EI estreptocócica o enterocócica definida participaron del estudio. Los casos fueron causados por enterococos en un 30.9%, por infecciones por estreptococos orales en un 51.0% y por estreptococos del grupo D en un 18.1% de casos de EI.

De los 500 pacientes con EI por enterococos, el 72.6% fue de sexo masculino, con una edad promedio de 65.5 años. El 23.4% de los casos estuvo asociado con los cuidados de salud, particularmente en los pacientes hemodializados. La EI se desarrolló sobre válvulas nativas en un 66.4% de los casos, mientras que un 29.1% se asentó en válvulas protésicas. La única manifestación clínica distinta entre las especies de *Enterococcus* fue una mayor incidencia de ictus en los pacientes infectados por *E. faecalis*. La presencia de válvulas protésicas se asoció con menor tasa de operaciones, lo mismo que la mayor edad.

La tasa de mortalidad al año fue del 28.9%, con valores superiores entre los participantes con válvulas protésicas y sin diferencias entre los que fueron operados tras el caso índice y aquellos que no lo fueron.

La resistencia a la ampicilina y a la vancomicina existió en 18 y 12 de las cepas de enterococos, respectivamente. Siete de las 11 cepas resistentes a vancomicina provinieron de infecciones intrahospitalarias, en tanto que 8 fueron de pacientes residentes en Norteamérica, frente a 0% en Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda, 1% en Europa del norte y 2.7% en Europa del sur, Asia menor y África. La especie más resistente a los antibióticos fue *E. faecalis*. El tratamiento con aminoglucósidos implicó una menor mortalidad al año en relación con los individuos que no recibieron estos antimicrobianos.

Entre los distintos géneros, los enterococos fueron más frecuentes que los estreptococos del grupo D

sólo en Norteamérica, con un 50.3% de los casos. En las demás áreas, el orden fue más convencional con los estreptococos orales, los enterococos y los estreptococos del grupo D, en orden descendente. Se mantuvo la relación entre la endocarditis por enterococos y los pacientes ancianos o con comorbilidades, como la diabetes o la necesidad de hemodiálisis. Además, los tiempos entre la aparición de los síntomas y la internación fue menor en estas infecciones, posiblemente debido a una mayor intensidad o a un diagnóstico más temprano. La EI por enterococos mostró una tasa de mortalidad al año significativamente mayor que la EI estreptocócica.

Las variables que se asociaron significativamente con la mortalidad en un año fueron la insuficiencia cardíaca, con un riesgo relativo (RR) de 2.43, el ictus, con un RR de 1.90, y la edad, que presentó un RR de 1.02 con cada año de más. Un modelo de variables múltiples basado en todos los casos registrados agregó tres factores adicionales: la diabetes, la presencia de una válvula protésica antes de la EI y el microorganismo causal (el género *Enterococcus* resultó ser el más peligroso).

### Discusión

Este estudio confirmó que *E. faecalis* es causa de aproximadamente el 90% de las EI por enterococos. Pese a que el orden de prevalencia entre los patógenos se mantuvo alrededor del mundo, es interesante la frecuencia de la EI por enterococos en Norteamérica, donde las bacterias de este género son los principales agentes etiológicos de la enfermedad. Esto probablemente esté relacionado con la alta incidencia de infecciones asociadas con los cuidados de la salud en dicha región, teoría que es reforzada por la alta prevalencia de resistencia antibiótica en los enterococos norteamericanos.

Además, es un hecho que la EI enterocócica cada vez involucra menos las válvulas nativas y la transmisión en la comunidad. Además, el protocolo refuerza el fenómeno de que la EI por enterococos afecta fundamentalmente a pacientes ancianos y aquellos con comorbilidades, lo que no está asociado con tasas mayores de complicaciones. La tasa de mortalidad intrahospitalaria de la EI enterocócica se mantuvo dentro de lo previamente informado.

Aunque no se hallaron factores pronósticos específicos de la EI enterocócica, sí se encontró que la edad, el ictus y la insuficiencia cardíaca repercuten en la mortalidad en este tipo de infecciones. Por otro lado, la EI enterocócica sí fue un factor pronóstico de mortalidad, como se puso de manifiesto al compararla con las EI por otras bacterias. Sin embargo, la EI por *Staphylococcus aureus* está asociada con riesgo de mortalidad todavía mayor.

### Conclusión

La infección por enterococos es una causa cada vez más importante de EI. Los pacientes ancianos y con válvulas protésicas o dispositivos intracardíacos están entre los individuos más afectados. La asociación con los cuidados de la salud es muy frecuente, sobre todo

en América del Norte, donde el crecimiento de las tasas de resistencia a la vancomicina es una preocupación sustancial.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/140726](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/140726)

## 5 - La Paradoja de la Obesidad en Hombres con Enfermedad Coronaria e Insuficiencia Cardíaca: Papel de la Masa Muscular y de la Leptina

Wannamethee SG, Shaper AG, Sattar N y colaboradores

UCL, Londres; University of Glasgow, Glasgow y otros centros participantes; Reino Unido

[The Obesity Paradox in Men with Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Role of Muscle Mass and Leptin]

International Journal of Cardiology 171(1):49-55, Ene 2014

*En los pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, el sobrepeso y la obesidad se asocian con índices más bajos de mortalidad, posiblemente como consecuencia de la mayor masa muscular. En los enfermos con insuficiencia cardíaca, la leptina explica la relación inversa.*

Es sabido que la obesidad incrementa el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca (IC); por el contrario, al menos 3 trabajos sugirieron que el sobrepeso y la obesidad se asociarían con mayor supervivencia en los pacientes con IC, un fenómeno que se conoce como la "paradoja de la obesidad". Algunos trabajos y metanálisis también demostraron la paradoja de la obesidad en la enfermedad coronaria (EC). Por el momento, los mecanismos responsables de esta paradoja no se conocen.

El índice de masa corporal (IMC) refleja mal la grasa corporal y no permite distinguir entre la masa magra y la masa grasa. En cambio, la obesidad abdominal se considera un mejor marcador del riesgo vinculado con la obesidad. En diversos estudios en pacientes con EC se encontraron asociaciones positivas entre la circunferencia de la cintura (CC) y la mortalidad. En el contexto de la paradoja de la obesidad, varios mecanismos fisiológicos ayudarían a explicar los efectos protectores de la obesidad sobre la mortalidad. Se ha observado que los niveles del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) son más bajos en los enfermos con IC y sobrepeso u obesidad. La concentración más baja de NT-proBNP predice índices más bajos de mortalidad.

El tejido adiposo sintetiza leptina, una hormona que parece ejercer efectos protectores en la IC. La adiponectina desciende en la obesidad, en tanto que los niveles más bajos de adiponectina se asociaron con tasas más bajas de mortalidad en los sujetos con EC o IC. Sin embargo, hasta la fecha se conoce muy

poco el papel de la masa magra, las adipoquinas (leptina y adiponectina) y el NT-proBNP en la paradoja de la obesidad. Según los resultados de 2 trabajos, la adiponectina y el NT-proBNP explicarían la paradoja de la obesidad en los pacientes con IC.

En un estudio previo, los autores encontraron una asociación positiva entre el IMC y la mortalidad, en adultos sin IC, luego de considerar la masa muscular. En cambio, la vinculación entre el IMC y la mortalidad en hombres con EC o IC no ha sido evaluada en forma específica.

El objetivo del presente estudio fue analizar la interacción entre el IMC y la mortalidad por cualquier causa en hombres con EC y en pacientes con IC (con EC o sin ésta); específicamente, se determinó el papel de la masa muscular, de las células adiposas y del NT-proBNP en la mortalidad.

### Pacientes y métodos

El *British Regional Heart Study* fue una investigación prospectiva realizada en 7 735 hombres de 40 a 59 años, asistidos en 24 ciudades británicas, entre 1978 y 1980. Entre 1998 y 2000, los participantes que aún vivían fueron invitados a participar en el estudio de seguimiento a 20 años. Los sujetos que accedieron completaron un cuestionario que recibieron por correo que permitió conocer los hábitos de vida y los antecedentes clínicos. Los participantes fueron sometidos a examen físico, electrocardiograma y estudios de laboratorio. En ese momento se valoró el peso, la talla, la CC, el espesor del pliegue cutáneo del tríceps y la circunferencia de la parte media del brazo (MAMC [*mid arm muscle circumference*]), como un indicador de la masa muscular. De hecho, la MAMC se ha correlacionado bien con la masa corporal magra, valorada en la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). Fueron excluidos los sujetos con un IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>.

Se tuvieron en cuenta el tabaquismo, la actividad física, el nivel social, el consumo de alcohol, la presión arterial, el perfil de lípidos, la función pulmonar, el índice de filtrado glomerular y la presencia de diabetes. Los enfermos respondieron preguntas específicas destinadas a conocer las limitaciones para la realización de ciertas actividades cotidianas. Mediante ensayo de inmunoenzima se determinaron los niveles de la adiponectina, la leptina y el NT-proBNP.

Para el presente estudio se consideró la morbilidad cardiovascular (IC e infarto agudo de miocardio) y la mortalidad por cualquier causa en el seguimiento de 11 años en promedio, realizado entre 1998 y 2000, cuando los participantes tenían entre 60 y 79 años. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: sujetos sin EC y sin IC (n = 3 174), enfermos con EC (o evidencia electrocardiográfica de infarto agudo de miocardio) sin IC (n = 860) y pacientes con IC (diagnosticada clínicamente por el profesional y confirmada por el comité de investigación, con los criterios de la *European Society of Cardiology*) con EC o sin ésta (n = 86).

Según las definiciones de la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso se definió en los enfermos

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

con IMC de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>, en tanto que la obesidad se diagnosticó en los pacientes con IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor. Según la CC se establecieron las siguientes categorías: < 94 cm, 94 a 101 cm y  $\geq$  102 cm. En los modelos de variables múltiples, el tabaquismo, el nivel social, la actividad física, el consumo de alcohol, la presencia de diabetes y de accidente cerebrovascular fueron las variables categóricas, en tanto que los niveles de la leptina, la adiponectina y el NT-proBNP y la masa muscular se consideraron variables continuas.

## Resultados

Durante el seguimiento promedio de 11 años se produjeron 1 340 fallecimientos. Los hombres sin EC o IC, obesos y con peso normal tuvieron índices similares de supervivencia; los índices más bajos se observaron en los varones con sobrepeso ( $p = 0.0008$ ). En los pacientes con EC y en los sujetos con IC, el sobrepeso y la obesidad se asociaron con índices más altos de supervivencia, en relación con los hombres con peso normal ( $p = 0.02$  y  $p = 0.07$ , respectivamente).

### IMC, composición corporal, adipocinas y NT-proBNP

En los tres grupos, el IMC normal se asoció fuertemente con una menor masa muscular. Más de la mitad de los pacientes sin EC o IC y peso normal presentó una baja masa muscular, en comparación con sólo el 7% de los individuos obesos. La prevalencia de una masa muscular baja, en los sujetos con peso normal, aumentó a un 66% en los pacientes con EC y a más del 70% en los enfermos con IC.

La adiposidad central (considerada según la CC) y los niveles de la leptina aumentaron significativamente en relación con el incremento del IMC en todos los grupos; en cambio, la adiponectina se asoció en forma inversa con el IMC.

El peso normal se vinculó con niveles más altos de NT-proBNP en los sujetos con EC y, especialmente, en los enfermos con IC. No se observaron asociaciones entre el IMC y la concentración del NT-proBNP en los enfermos sin EC o IC.

### Características basales según el IMC

Los hombres obesos fueron los de menor edad, independientemente de la presencia o ausencia de EC o IC. La prevalencia de limitaciones para la movilidad fue mayor en los pacientes con IMC más alto; la mayor limitación funcional se constató en los sujetos obesos de todos los grupos. Los enfermos con IC fueron los que presentaron la mayor limitación en la movilidad, en todos los grupos de IMC. Los niveles de la proteína C-reactiva y de la hemoglobina aumentaron en relación directa con el IMC en los hombres sin IC y, más levemente, en los pacientes con IC.

### IMC, composición corporal, adipocinas, NT-proBNP y mortalidad

Al considerar la edad en los tres grupos de enfermos, la obesidad se asoció con el riesgo más alto de mortalidad; sin embargo, la relación dejó

de ser significativa en los pacientes sin EC, luego de considerar el mismo parámetro. Por el contrario, entre los pacientes con EC, el peso normal se asoció con la mayor mortalidad, en tanto que el menor riesgo de mortalidad se observó en los sujetos con sobrepeso. En los enfermos con IC se encontró una relación inversa entre el IMC y la mortalidad. La CC se vinculó en forma positiva con la mortalidad en los sujetos sin EC o IC; en cambio, no se encontraron relaciones importantes en los sujetos con EC. En los hombres con IC se encontró una relación inversa con la CC. La masa muscular se vinculó negativamente con la mortalidad en los sujetos sin IC; la vinculación fue menos marcada en los enfermos con IC. Los niveles de la leptina se asociaron positivamente con la mortalidad en los hombres con EC y sin esta enfermedad; sin embargo, se asoció en forma inversa y significativa con la mortalidad en los pacientes con IC.

La concentración de la adiponectina se asoció en forma positiva con la mortalidad, en los tres grupos de participantes; no obstante, la relación fue débil en los pacientes con EC, sin IC. Los niveles del NT-proBNP se asociaron fuertemente y en forma positiva con la mortalidad en todos los grupos de pacientes.

### IMC y mortalidad

En los participantes sin EC y sin IC se observó una relación positiva significativa entre la obesidad y la mortalidad, luego del ajuste según la masa muscular. En los enfermos con EC, sin IC, el sobrepeso y la obesidad predijeron un riesgo significativamente más bajo de mortalidad, después de contemplar diversos factores de confusión y las enfermedades preexistentes (modelo 1); la relación, sin embargo, disminuyó cuando se consideró, también, la masa muscular (modelo 2). La inclusión en los modelos de los niveles de NT-proBNP y de adiponectina atenuó aún más la vinculación. En los hombres con IC se encontró una relación inversa sustancial, después de considerar, además, la masa muscular y la concentración del NT-proBNP (modelo 3). La asociación inversa fue incluso más fuerte cuando se consideró la limitación en la movilidad. La inclusión de la adiponectina (modelo 4) redujo la asociación, en tanto que la inclusión de los niveles de la leptina anuló la relación inversa entre el IMC y la mortalidad en los pacientes con IC (modelo 5).

En síntesis, el sobrepeso y la obesidad redujeron la mortalidad en los pacientes con EC (*hazard ratio* [HR]: 0.71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.56 a 0.91 y HR: 0.77; IC 95%: 0.57 a 1.04, respectivamente). Igualmente, el sobrepeso y la obesidad disminuyeron el riesgo de mortalidad en los enfermos con IC (HR: 0.57; IC 95%: 0.28 a 1.16 y HR: 0.41; IC 95%: 0.16 a 1.09).

## Discusión

El presente estudio efectuado en hombres de la población general permitió conocer las interacciones entre la obesidad y la mortalidad, en forma separada según la presencia de EC o IC. Los hallazgos en conjunto sugirieron que la paradoja de la obesidad se

presenta en los pacientes con EC y, especialmente, en los enfermos con IC. Aunque los resultados confirman las observaciones de investigaciones anteriores, en esta ocasión se consideraron diversos factores, en especial la masa muscular y los niveles del NT-proBNP y de las adipocinas, que parecen ayudar a comprender los mecanismos involucrados en dicha paradoja.

La aplicación del IMC para definir la obesidad podría explicar, en parte, la paradoja de la obesidad. De hecho, el IMC no refleja la masa muscular magra y la prevalencia de una masa muscular baja aumenta considerablemente en los pacientes con IC o EC. El ajuste según la masa muscular y los niveles de la leptina atenuaron la vinculación entre la obesidad y la mortalidad en los pacientes con EC, pero tuvo un efecto muy inferior en los enfermos con IC. En cambio, la consideración de los niveles de la leptina anuló el efecto en los sujetos con IC.

La relación inversa entre el IMC y los niveles de NT-proBNP sólo se observó en los enfermos con EC o IC. La obesidad se asocia con niveles más bajos de NT-proBNP, por mecanismos que todavía no se comprenden. Sin embargo, el tejido adiposo presenta múltiples sitios de unión a este factor, de modo tal que contribuiría a su mayor depuración. Incluso así, el ajuste según los niveles de NT-proBNP ejerció pocos cambios en los individuos con EC, una vez que se tuvo en cuenta la masa muscular. Los niveles más altos de NT-proBNP se observaron en los hombres con IC e IMC bajo. Se ha sugerido que los péptidos natriuréticos ejercen una acción lipolítica y podrían ser responsables de la pérdida de tejido adiposo, en los pacientes caquéticos, con IC. Sin embargo, la relación inversa entre el IMC y la mortalidad en los sujetos con IC no se explicó por la masa magra muscular o el NT-proBNP. Los autores destacan, sin embargo, que en la presente ocasión la masa muscular se evaluó por medio de la MAMC. Aunque se ha observado una fuerte asociación entre la MAMC y las mediciones en la DXA, el método preferido para su valoración es la tomografía computarizada o la resonancia magnética. En los enfermos con IC, el componente muscular de las extremidades inferiores sería, incluso, más importante que el de los miembros superiores. Por lo tanto, con excepción del estado de caquexia, la MAMC no parece un buen indicador de la pérdida de masa muscular en los pacientes con IC.

Los enfermos con IC e IMC bajo fueron los que presentaron los niveles más altos de adiponectina; sin embargo, la relación inversa entre el IMC y la mortalidad sólo se atenuó parcialmente al considerar la concentración de adiponectina. La leptina, por el contrario, se asoció positivamente con la mortalidad en los pacientes sin EC o IC y en los enfermos con EC, sin IC. En cambio, en los pacientes con IC se encontró una fuerte correlación negativa entre la leptina y la mortalidad. El fenómeno coincide con observaciones previas que motivaron la teoría de que la leptina podría desempeñar un papel protector en los pacientes con IC al neutralizar los efectos deletéreos de las citoquinas proinflamatorias. No se encontraron asociaciones

significativas entre la CC y la mortalidad, en los pacientes con EC; la vinculación en los pacientes con IC ha sido diferente, según los estudios.

### Conclusión

En la presente cohorte de hombres de edad avanzada se confirmó la paradoja de la obesidad. El menor riesgo de mortalidad asociado con el exceso de peso, en los pacientes con EC, sin IC, parece atribuible esencialmente a la mayor masa muscular. En los enfermos con IC, la pérdida adicional de masa grasa, reflejada por los niveles bajos de leptina, explicaría la asociación inversa encontrada. Los estudios futuros ayudarán a comprender si la leptina explica, directamente o en forma indirecta, el exceso de mortalidad en los pacientes con IC.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/140413](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/140413)

## 6 - Correlación entre la Enfermedad Coronaria y la Aterosclerosis de otros Territorios Vasculares

*Imori Y, Akasaka T, Saito S y colaboradores*

**American Journal of Cardiology** 113(1):30-35, Ene 2014

La aterosclerosis constituye una afección de elevada prevalencia que se vincula con morbimortalidad. En este ensayo se presenta un análisis simultáneo de la prevalencia y la correlación entre la enfermedad coronaria, la estenosis carotídea, la estenosis arterial renal (EAR) y la arteriopatía periférica de miembros inferiores (APMI).

Se incluyeron datos de 1 734 pacientes que requirieron un cateterismo electivo ante la sospecha de enfermedad coronaria, en función de los síntomas y los resultados de pruebas no invasivas previas. En forma sistemática se evaluó en estos enfermos la presencia de aterosclerosis a nivel carotídeo, renal y periférico por medio de estudio ecocardiográfico con Doppler y determinación del índice tobillo-brazo (ITB).

Antes de la angiografía coronaria se reunieron datos demográficos y clínicos (edad, sexo y antecedentes de diabetes, hipertensión, dislipidemia, hiperuricemia, tabaquismo, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular o infartos de miocardio), así como del examen físico y los parámetros de laboratorio. Las lesiones detectadas en la angiografía coronaria se cuantificaron en función de la estenosis de los vasos. La enfermedad coronaria grave se definió ante la presencia de oclusión no menor al 75% en una de las arterias epicárdicas principales (descendente anterior, circunfleja o coronaria derecha) o de al menos 50% en el tronco de la arteria coronaria izquierda. Los participantes se estratificaron en función de la cantidad de arterias comprometidas (enfermedad de 1, 2 o 3 vasos o, bien, del tronco arterial en asociación con lesiones concomitantes o sin ellas).

La evaluación de las carótidas internas se realizó por medio de ecografía dúplex, con cálculo de la velocidad sistólica máxima (VSM) y definición del máximo porcentaje de reducción por medio de ultrasonografía en modo B. Se definió como estenosis grave una VSM > 230 cm/s, equivalente a una estenosis mayor del 70% o, bien, la oclusión total o subtotal con ausencia de flujo visible.

Asimismo, la presencia y la magnitud de la EAR se estimó mediante ecografía dúplex; se consideró EAR grave a una VSM > 180 cm/s (correspondiente a una estenosis no menor del 60%). Se omitió esta determinación en los pacientes tratados con diálisis. Por otra parte, se definió como APMI la detección de un ITB < 0.9 en asociación con síntomas o sin ellos.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con aplicación de modelos multivariados de regresión logística para la evaluación de las variables que se vincularon con la enfermedad

coronaria, la estenosis carotídea, la EAR y la APMI en el análisis univariado.

Se incluyeron en el estudio los datos de 1 734 pacientes, con predominio de hombres (70%) y una media de edad de  $71 \pm 9$  años. La prevalencia de hipertensión, dislipidemia, diabetes y tabaquismo fue de 68%, 63%, 30% y 47%, en ese orden. El 72% de los individuos presentaba enfermedad coronaria ( $n = 1 253$ ), la prevalencia de estenosis carotídea fue del 6% ( $n = 99$ ) y la proporción de sujetos con EAR y APMI se calculó en 7% ( $n = 128$ ) y 13% ( $n = 223$ ), en el mismo orden. Los participantes con estas afecciones se caracterizaron por mayor cantidad de factores de riesgo concomitantes para aterosclerosis.

En los pacientes con enfermedad coronaria, la proporción simultánea de estenosis carotídea, EAR y APMI fue de 7%, 9% y 16%, respectivamente; el 24% de los pacientes presentaba lesiones por aterosclerosis en más de un territorio vascular. Se demostró una correlación acentuada entre la estenosis carotídea y la EAR, así como entre esa afección de las carótidas y la APMI. La prevalencia respectiva de EAR y APMI en los individuos con estenosis carotídea se calculó en 31% y 43%. La presencia de EAR se asoció con mayor incidencia de estenosis carotídea y APMI, del orden del 24% y 37%, en ese orden. Del mismo modo, la magnitud de la enfermedad coronaria se correlacionó en forma destacada con la presencia de aterosclerosis en otros territorios vasculares, de acuerdo con un modelo de regresión logística. En este análisis, la EAR, la APMI, la afección de múltiples vasos coronarios y la estenosis del tronco coronario fueron factores predictivos independientes de estenosis carotídea. Asimismo, la afección de las carótidas, la APMI, el compromiso de múltiples vasos coronarios y la estenosis del tronco coronario se consideraron variables predictivas de EAR. En forma general, la enfermedad coronaria se asoció significativamente con la presencia de lesiones por aterosclerosis en otros territorios vasculares, con la excepción del compromiso de un único vaso coronario.

En este estudio con gran cantidad de participantes se comprobó una correlación acentuada entre la enfermedad coronaria, la APMI, la EAR y la estenosis carotídea. En modelos previos en los cuales se evaluó la asociación simple entre el compromiso de dos territorios vasculares no había sido posible definir la distribución y la evolución de estas lesiones por aterosclerosis. Además, en el presente ensayo se verificó una correlación significativa entre la magnitud de la enfermedad coronaria y la prevalencia de otras expresiones de aterosclerosis, como la estenosis carotídea, la EAR y la APMI.

En estudios previos se ha informado que la prevalencia de estenosis carotídea asintomática varía entre el 2% y 18%, si bien la tasa supera el 30% en sujetos de alto riesgo, como aquellos que presentan enfermedad coronaria. En cambio, la prevalencia de

EAR fue variable y estimada en 5% a 39%, en función de las diferencias en la metodología diagnóstica. En un metanálisis de 19 estudios se señaló que el 14% de los individuos con ARMI tenían estenosis carotídea asintomática grave.

Los investigadores destacan que, a pesar de una tendencia similar a la descrita en los ensayos previos, las tasas absolutas de prevalencia resultaron diferentes en el presente estudio, como probable consecuencia de las diferencias en la metodología empleada para la evaluación de las lesiones. De igual modo, las características de los pacientes constituyen un factor importante que permite explicar las distintas prevalencias.

Aunque los autores mencionan algunas limitaciones del estudio, como la exclusión de los pacientes agudos y la media elevada de edad, se reconoce que la mayor parte de los individuos con enfermedad coronaria no presentó compromiso de otros lechos vasculares; la afección de un único vaso coronario no se asoció con aterosclerosis en otros territorios arteriales.

Por consiguiente, los autores concluyen haciendo hincapié en la importancia de la pesquisa activa de la afección aterosclerótica, en especial en los individuos con enfermedad coronaria de múltiple vasos o del tronco de la coronaria izquierda, así como en aquellos con aterosclerosis confirmada en otros lechos vasculares.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140408](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140408)

## 7 - El Implante Valvular Aórtico Transcatéter es Seguro en Pacientes Mayores de 85 Años

Havakuk O, Finkelstein A, Banai S y colaboradores

*American Journal of Cardiology* 113(1):138-141, Ene 2014

Según postulan los autores, la población de personas mayores de 75 años se duplicará en los próximos 30 años en las naciones de Occidente. La edad avanzada se considera el principal factor de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular y para la mortalidad asociada con estas afecciones.

En este contexto, se llevó a cabo una comparación del perfil clínico de los individuos mayores de 85 años, en relación con aquellos de menor edad, que fueron sometidos a un implante valvular aórtico mediante cateterismo (IVAC), para estimar la repercusión de la edad sobre el pronóstico. Todos los participantes del estudio presentaban estenosis aórtica grave, con riesgo elevado para el reemplazo valvular quirúrgico. Se completó un cateterismo convencional de las cavidades cardíacas, con evaluación de la hemodinamia en forma previa al IVAC. Asimismo, en todos los pacientes se efectuó, previamente y con posterioridad al procedimiento, ecocardiografía por vía transtorácica o transesofágica.

Durante el IVAC se empleó un marcapasos transitorio a nivel ventricular derecho y se procedió a la

valvuloplastia con balón, sucedida del implante valvular. Todos los pacientes recibieron aspirina y clopidogrel, de acuerdo con las recomendaciones vigentes, y fueron controlados en la unidad de cuidados intensivos en las primeras 24 horas del procedimiento. Luego del alta hospitalaria definitiva se efectuaron controles en períodos predefinidos que incluyeron la evaluación clínica y la realización de electrocardiogramas y ecocardiogramas.

Se definieron como criterios principales de valoración, la mortalidad por todas las causas en los primeros 30 días del procedimiento, la tasa de supervivencia estimada mediante un modelo de regresión de Cox, el índice total de complicaciones en el primer mes de seguimiento y el resultado eficaz del IVAC, de acuerdo con los criterios del *Valve Academic Research Consortium*.

Los datos reunidos se procesaron con métodos estadísticos específicos. Se definieron dos subgrupos en función de la edad (hasta 85 años o bien por encima de ese umbral). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  en dos dimensiones.

Participaron del estudio 293 sujetos (media de edad:  $83 \pm 5.3$  años) que fueron sometidos a un IVAC por vía transfemoral, 200 pacientes de hasta 85 años y 93 individuos de mayor edad (promedios respectivos de edad:  $80.5 \pm 4$  años y  $88.8 \pm 2.5$  años). La mediana de seguimiento de la totalidad de la cohorte fue de 480 días. Las características iniciales clínicas y demográficas fueron similares en ambos grupos, si bien la capacidad funcional de los individuos de mayor edad fue significativamente menor. En cambio, el área valvular previa al IVAC, el *Charlson Comorbidity Index*, los *Admission Norton Scale Scores* y el índice *EuroSCORE* no difirieron en forma significativa entre ambos grupos.

Se efectuó un TAVI de modo eficaz en todos los participantes. La tasa general de complicaciones fue similar en los dos grupos, con la excepción de una mayor prevalencia de insuficiencia respiratoria y complicaciones vasculares leves en el subgrupo de individuos más ancianos ( $p = 0.034$  y  $p = 0.037$ , en ese orden). Los investigadores destacaron la ausencia de diferencias de significación estadística entre ambos grupos en términos de la duración de la hospitalización y de la mejoría de la capacidad funcional después del procedimiento.

La tasa general de mortalidad para la totalidad de la cohorte se estimó en 2.4% en los primeros 30 días, con 4 casos en el grupo de pacientes más ancianos y 3 eventos entre los sujetos de menor edad ( $p = 0.21$ ). En total, durante la hospitalización fallecieron 3 pacientes en el primer grupo y 2 enfermos ( $p = 0.28$ ) en el otro grupo. De acuerdo con lo esperado, la mortalidad general en el período de seguimiento (mediana: 480 días) fue superior entre los pacientes de mayor edad.

En este análisis de una cohorte de pacientes que requirieron IVAC se verificó que la tasa de complicaciones, incluida la mortalidad en los primeros 30 días, no difirió en los individuos de hasta 85 años en relación con los enfermos de mayor edad. Del mismo modo, se advirtió que la duración de la hospitalización,

la necesidad de nuevas internaciones y la mejoría de la capacidad funcional después del IVAC alcanzaron niveles semejantes en ambos subgrupos, por lo que los pacientes de mayor edad obtuvieron beneficios similares al del resto de los enfermos.

Por consiguiente, los autores enfatizan en que el IVAC constituye un recurso terapéutico en los sujetos de edad avanzada, en concordancia con los resultados de otros estudios previos. Así, concluyen que la edad mayor de 85 años no parece constituir un factor asociado con mayores tasas de complicaciones y mortalidad para este procedimiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140416](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140416)

## 8 - La Terapia Intensificada con Rosuvastatina se Relaciona con Mayor Regresión de la Aterosclerosis Aórtica

Yogo M, Sasaki M, Ikekawi K y colaboradores

**Atherosclerosis** 232(1):31-39, Ene 2014

La terapia hipolipemiente con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria o sin ella. En el contexto de la prevención secundaria, una mayor reducción de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se correlaciona con la disminución más acentuada de la morbilidad de causa coronaria. Del mismo modo, la terapia intensificada con estatinas se vinculó con mayor regresión de las placas ateroscleróticas, cuantificada mediante ecografía intravascular. No obstante, los autores advierten que los estudios clínicos efectuados analizaron dosis fijas de estos fármacos, sin estrategias de titulación de la dosis. Por lo tanto, no se dispone de información comparativa entre la terapia intensificada para alcanzar metas terapéuticas, por un lado, y el tratamiento convencional, por el otro, en relación con la posible mayor regresión de las placas ateroscleróticas.

Las imágenes por resonancia magnética (IRMN) constituyen un método útil para la evaluación no invasiva de las placas de aterosclerosis en los seres humanos. En modelos previos se ha demostrado que la terapia intensificada de reducción del LDLc con altas dosis de atorvastatina se vinculó con mayor regresión de las placas localizadas en la aorta en las IRMN.

En el presente ensayo se describen los resultados de un protocolo prospectivo y aleatorizado que comparó la terapia convencional o intensificada con rosuvastatina durante un año, con evaluación de las placas aórticas mediante IRMN. Las dosis del fármaco se titularon en función de dos objetivos terapéuticos diferentes.

El estudio *Rosuvastatin on Aortic Plaques Detected by MRI and Compare Standard and Intensive Lipid-Lowering Therapies* (RAPID) fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, de diseño abierto y 12 meses de duración, precedido por una fase de preinclusión de 4 semanas. Participaron 66 sujetos (27 mujeres y 39 hombres,

con una media de edad de  $64 \pm 8$  años) que fueron divididos de modo aleatorio para recibir terapia convencional o intensificada con rosuvastatina. Mientras que en el grupo de tratamiento estándar se eligió como meta del LDLc la establecida por las normativas japonesas, en el grupo de terapia intensificada se propuso un objetivo de LDLc un 30% menor que el señalado en esas recomendaciones. Durante el seguimiento se mantuvieron otros tratamientos individuales, como el uso de antihipertensivos o antidiabéticos.

Se incluyeron individuos de entre 20 y 75 años con criterios de tratamiento hipolipemiente de acuerdo con las normativas vigentes. Se consideraron criterios de exclusión el uso de estatinas u otros hipolipemiantes, las afecciones cardíacas con necesidad de hospitalización reciente, la insuficiencia renal terminal y la disfunción hepática, entre otros.

Durante los primeros 6 meses de tratamiento, la dosis de rosuvastatina se tituló para alcanzar los niveles deseados de LDLc. Se obtuvieron muestras en forma periódica para cuantificar el colesterol total y su fracción asociada con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), los triglicéridos, las transaminasas hepáticas, la creatinquinasa, los niveles de apolipoproteínas, la hemoglobina glucosilada y la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas). Por otra parte, se estimó la función endotelial por medio del cálculo de la vasodilatación mediada por el flujo (VMF) y por nitroglicerina (VMN) en la arterial braquial con métodos no invasivos. La presencia de placas ateroscleróticas de la pared aórtica se definió mediante IRMN ponderadas con densidad protónica y en el tiempo de relajación  $T_2$ . Estas lesiones se caracterizaron con parámetros morfológicos, incluidos el espesor parietal máximo y mínimo, el área vascular total y el área luminal.

Los datos reunidos se analizaron con modelos lineales mixtos.

En total, 60 pacientes (29 en tratamiento convencional y 31 tratados en forma intensificada) completaron los 12 meses de tratamiento, incluidos 8 y 7 sujetos con enfermedad coronaria, en orden respectivo. No se reconocieron diferencias en las características iniciales de ambos grupos en términos de la edad, la distribución por sexos, el nivel de PCRas y lípidos plasmáticos y el antecedente de tabaquismo, diabetes o hipertensión. Del mismo modo, en las IRMN iniciales no se advirtieron diferencias entre las cohortes en relación con el espesor parietal máximo y el área de la pared vascular (APV, definida como la diferencia entre el área vascular total y la correspondiente a la luz aórtica).

La media de la dosis de rosuvastatina después de 12 meses de tratamiento fue de  $2.9 \pm 3.1$  mg/día en el grupo de terapia estándar y de  $6.5 \pm 5.1$  mg/día en el grupo de terapia intensificada. Si bien en ambas cohortes se verificó una reducción del colesterol total y del LDLc, estos cambios fueron significativamente más acentuados en el grupo de tratamiento intensificado. Además, la administración de rosuvastatina se vinculó con aumento del HDLc en ambos grupos, sin diferencias

de significación estadística entre las estrategias de tratamiento. Sólo la terapia intensificada se asoció con reducción significativa de los triglicéridos. Mientras que los niveles de PCRas disminuyeron significativamente en ambos grupos, los parámetros del metabolismo de la glucosa no experimentaron variaciones. Aunque la VMN no se modificó en los participantes de ambas cohortes, se describió una optimización de la función endotelial, definida mediante la VMF, sólo entre los pacientes que recibieron tratamiento intensificado.

Asimismo, después de 12 meses de tratamiento, ambas estrategias se asociaron con la regresión significativa de las placas de la aorta torácica, mientras que las lesiones de la aorta abdominal sólo se redujeron en el grupo de terapia convencional. No obstante, el tratamiento intensificado se asoció con regresión significativa del APV, en comparación con la ausencia de cambios observados para la terapia convencional. La administración de rosuvastatina redujo el máximo espesor parietal de la aorta torácica, sin efectos similares sobre la aorta abdominal. En un análisis de datos individuales se verificó que ambas modalidades de tratamiento se correlacionaron con regresión de las placas en ambos segmentos aórticos, sin diferencias significativas entre las dos modalidades. Mediante la aplicación de un análisis lineal mixto se confirmó la ausencia de correlación significativa entre la regresión de las lesiones aórticas torácicas o abdominales y la dosis de rosuvastatina, por un lado, y las variaciones en las fracciones de lípidos o la apolipoproteína B, por el otro. Sin embargo, la regresión de las placas de la aorta torácica se correlaciona en forma significativa con el descenso de los niveles de PCRas; esta asociación no se demostró para las lesiones de la aorta abdominal. Estos resultados se corroboraron, incluso, al excluir del modelo de análisis 4 sujetos con niveles iniciales de PCRas > 3.0 mg/l y tras el ajuste estadístico por los niveles de lípidos y la VMF.

Si bien en estudios previos se han confirmado los fundamentos para las normativas de tratamiento de las dislipidemias en todo el mundo, esos ensayos clínicos emplearon dosis fijas de estatinas, lo cual no representa la realidad de la práctica clínica para alcanzar las metas de LDLc. En el presente estudio, diseñado para evaluar el efecto de dos modalidades de tratamiento sobre la regresión de las placas ateroscleróticas, la terapia intensificada con rosuvastatina se asoció con mayor regresión de las placas aórticas torácicas, en comparación con la terapia convencional. En cambio, no se describieron diferencias en relación con la reducción de las placas situadas en la aorta abdominal. Pese al mayor descenso del LDLc y del cociente LDLc/HDLc en los pacientes que recibieron terapia intensificada, estos cambios no se relacionaron con la regresión de las placas. Como contrapartida, sólo la disminución de las PCRas se correlacionó de forma significativa con la reducción de las placas de la aorta torácica.

En un estudio previo que comparó dosis convencionales o intensificadas de atorvastatina, la mayor reducción del LDLc se correlacionó con una regresión más pronunciada de las placas de

aterosclerosis. En ese ensayo, si bien la administración de atorvastatina fue menos eficaz sobre las lesiones de la aorta abdominal, se advirtió un mayor efecto de la terapia intensificada, en comparación con el tratamiento convencional. En función de esos datos y de los resultados del presente estudio, los autores aseguran que las altas dosis de estatinas se vinculan con mayor regresión de las placas de ateroma situadas en la aorta torácica, que presentan una susceptibilidad más acentuada en comparación con aquellas localizadas en la aorta abdominal. Sin embargo, se verifican algunas discrepancias entre las conclusiones de ambos ensayos, que podrían atribuirse a numerosos factores (características iniciales de los pacientes, diseño de los protocolos, diferencias entre los fármacos).

Los investigadores enfatizan en la importancia de la respuesta en términos de los niveles de PCRas en relación con las placas de la aorta torácica, sin repercusiones sobre las lesiones de la aorta abdominal. La terapia con estatinas se asocia con disminución de las placas no sólo mediante el descenso del LDLc, sino mediante su efecto sobre la PCRas, en concordancia con la influencia directa de este biomarcador sobre la aterogénesis. El estudio PROVE-IT TIMI-22 ha informado que la mayor disminución de la PCRas se vincula también con un mejor pronóstico clínico.

La terapia intensificada con rosuvastatina, con titulación de la dosis para alcanzar los objetivos de LDLc, se asocia con mayor regresión de las placas ateroscleróticas de la aorta torácica, en comparación con el tratamiento convencional. Esta disminución de las lesiones por aterosclerosis se correlaciona con el descenso de los niveles de PCRas.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140409](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140409)

## 9 - Repercusión del Sexo sobre el Tiempo de Isquemia y la Evolución del Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST

Velders MA, Boden H, Schalij MJ y colaboradores

*American Journal of Cardiology* 111(3):312-318, Feb 2013

La enfermedad coronaria se considera la causa más importante de mortalidad en países occidentales. La detección y la terapia de esta afección se definen como estrategias relevantes para disminuir su impacto tanto entre las mujeres como en los hombres; de todos modos, se admite que las participantes de sexo femenino no se encuentran correctamente representadas en los ensayos clínicos.

Las mujeres con síndrome coronario agudo se caracterizan por mayores tasas de mortalidad, en el marco de la edad más avanzada de presentación y de la mayor prevalencia de comorbilidades. Sin embargo, los datos disponibles para la población de individuos con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) resultan contradictorios.

En el presente análisis se describe un estudio del impacto del sexo sobre los tiempos de isquemia y el pronóstico de los sujetos con IAMEST que requirieron tratamiento con una angioplastia coronaria primaria.

Se analizaron los datos de pacientes con diagnóstico de IAMEST incluidos en registros de 3 instituciones de alta complejidad en los Países Bajos. Se definió como IAMEST la presencia de angor de al menos 30 minutos de duración, en asociación con elevación del segmento ST no menor de 0.2 mV en por lo menos 2 derivaciones consecutivas, de V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub> o de al menos 0.1 mV en otras derivaciones, así como a una nueva imagen de bloqueo completo de rama izquierda.

La intervención consistió en la succión de un trombo o la angioplastia coronaria con balón, con eventual inserción de una prótesis endovascular (*stent*). Además de la realización del electrocardiograma inicial, el protocolo de evaluación previo a la internación involucró la indicación de aspirina, un bolo intravenoso de heparina y una dosis de carga de clopidogrel. Se trasladó a los enfermos a la sala de cateterismo cardíaco del modo más rápido posible. Después del alta hospitalaria, los participantes fueron controlados en forma detallada durante un año, con posterior derivación a sus centros locales de referencia.

En las bases de datos se cuantificó el tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas, el diagnóstico y la llegada al centro de alta complejidad, en relación con el inflado del balón de angioplastia (STB [*symptom-to-balloon*], DTB [*diagnosis-to-balloon*] y *door-to-balloon*, en ese orden).

La información de los 3 centros participantes se analizó en forma combinada. Para confirmar el papel del sexo como variable predictiva independiente asociada con la mortalidad se instrumentaron modelos de regresión proporcional de Cox.

Se incluyeron 3 483 individuos con IAMEST que recibieron tratamiento con angioplastia coronaria primaria; 868 de éstos eran mujeres (24.9%). En comparación con los hombres, las mujeres fueron de mayor edad y presentaron mayor prevalencia tanto de hipertensión y diabetes con requerimiento de insulina como de antecedentes de neoplasias. En cambio, los hombres tuvieron mayor probabilidad de antecedentes de infarto de miocardio, angioplastias, arteriopatía periférica y cirugía de revascularización miocárdica. Del mismo modo, la mediana del valor máximo de creatinquinasa plasmática fue más elevada entre los varones, en comparación con las mujeres.

De acuerdo con los investigadores, el STB, definido como un marcador de los tiempos de isquemia, fue significativamente más prolongado en las mujeres, en relación con los pacientes de sexo masculino. Se observó, también, una tendencia a un DTB de mayor duración en las mujeres.

El análisis de regresión lineal permitió reconocer la edad (estratificada por décadas) y los antecedentes de diabetes e insuficiencia renal como variables independientes asociadas con mayor tiempo de isquemia. En cambio, el sexo no se correlacionó en forma significativa con el DTB (coeficiente beta: 0.03;

intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.03 a 0.08;  $p = 0.295$ ).

Los investigadores advirtieron un mayor porcentaje de lesiones de la arteria descendente anterior en las mujeres, así como menor prevalencia de lesiones causantes de isquemia en la arteria circunfleja. El flujo coronario, de acuerdo con los criterios *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI), fue similar en forma previa y con posterioridad al evento, tanto en las mujeres como en los hombres. La mayor parte de los fármacos se prescribió en forma similar en ambos sexos, pero se comprobó una mayor proporción de indicación de beta bloqueantes en los participantes de sexo masculino.

En otro orden, se dispuso de datos de la supervivencia para 3 479 pacientes, después de un año del IAMEST. Las tasas de mortalidad por todas las causas y de letalidad por causa cardíaca fueron más altas en las mujeres, como consecuencia de los índices más elevados durante la primera semana de seguimiento. A partir de ese umbral, el pronóstico fue similar para los participantes, en forma independiente del sexo. En función de los resultados de un modelo de Cox, el sexo femenino se consideró una variable predictiva de la mortalidad de origen cardíaco o por todas las causas en la primera semana de evolución. No obstante, el sexo no se vinculó con diferencias significativas en estos parámetros después de un año de seguimiento. Pese al ajuste estadístico por potenciales variables de confusión, el sexo femenino generó repercusiones sobre los efectos del *shock* cardiogénico en relación con la tasa de mortalidad en el primer año (*hazard ratio*: 1.94; IC 95%: 1.04 a 3.62;  $p = 0.038$ ). No fue posible comprobar interacciones del sexo sobre otros factores predictivos de la mortalidad por todas las causas.

En este análisis multicéntrico de los datos de pacientes con IAMEST tratados mediante angioplastia primaria, el sexo femenino constituyó un factor predictivo independiente de mortalidad temprana, ya sea de origen cardíaco como por todas las causas. Se observó, además, que los tiempos de isquemia fueron más prolongados en estas pacientes, como probable consecuencia de la mayor prevalencia de comorbilidades y de la edad más avanzada. Se advirtió que, en comparación con los hombres, el *shock* cardiogénico se asoció con peor pronóstico en las mujeres.

Los expertos reconocen controversias acerca de la repercusión del sexo de los pacientes sobre la enfermedad coronaria, dada la diferente ponderación de los factores convencionales de riesgo en mujeres y hombres. Aunque las pacientes se caracterizan por menores índices de enfermedad coronaria obstructiva y mayor probabilidad de síntomas atípicos de isquemia, en ellas se corrobora tanto una mayor demora en el tratamiento del IAMEST como mayores tasas de mortalidad relacionadas con el síndrome coronario agudo. En el presente ensayo, pese al ajuste estadístico por variables de confusión, el sexo femenino fue un factor predictivo de la letalidad a corto plazo, con predominio en los primeros días de internación. Los autores estiman que la terapia indicada a las mujeres es

menos intensificada que el tratamiento prescrito a los hombres. En este sentido, las mujeres parecen presentar mayores tasas de complicaciones hemorrágicas durante la hospitalización; no obstante, el sexo femenino constituyó un factor predictivo de mortalidad en el presente análisis, aun tras la exclusión del sangrado como una de las causas. Los tiempos de isquemia también fueron más prolongados en las mujeres que participaron del estudio, en el contexto de una mayor prevalencia de diabetes y la edad más avanzada. Estas variables se han vinculado con infarto de miocardio no doloroso, lo que podría explicar la demora en la implementación del tratamiento.

En consecuencia, concluyen los investigadores, el sexo femenino se asoció con importantes repercusiones sobre la tasa de mortalidad vinculada con el *shock* cardiogénico. En estudios previos se informó que las mujeres que presentan esta complicación se caracterizan por un incremento del riesgo de insuficiencia mitral grave y ruptura del tabique interventricular, lo que permitiría explicar las diferencias en el pronóstico cuando se las compara con los hombres.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140725](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140725)

## 10 - Relación entre la Cantidad de Masa Auricular Resecada y los Desenlaces Clínicos en la Fibrilación Auricular Persistente

Han SW, Shin SY, Lim HE y colaboradores

International Journal of Cardiology 171(1):37-43, Ene 2014

El aislamiento de la vena pulmonar (AVP) se consideró la terapia de primera línea para la fibrilación auricular (FA) paroxística sintomática, aunque por sí sola no es suficiente para suprimir los sustratos arritmogénicos en los casos de FA persistente (FAP) de larga data. Los datos clínicos y experimentales demostraron que es necesaria la presencia de una masa de tejido auricular para mantener la FA, lo cual indica que la eficacia de la ablación podría estar relacionada con la cantidad de tejido reseado. No obstante, la ablación más extensa puede aumentar el riesgo de complicaciones y asociarse con recurrencia de la arritmia mediante la creación de sustratos proarrítmicos secundarios a la lesión miocárdica yatrogénica. Por ende, si bien la resección de una gran área de la aurícula izquierda puede mejorar la tasa de eficacia de la ablación por catéter (AC) para la FA paroxística, poco se sabe de la relación entre el desenlace clínico y la cantidad de masa auricular reseada con las diferentes estrategias de ablación en los pacientes con FAP.

Los objetivos del presente estudio fueron identificar si el grado de reducción de la masa auricular influye sobre la evolución clínica a largo plazo luego de un único procedimiento y determinar cuál de las dos estrategias

de ablación evaluadas fue más eficaz en las personas sometidas a AC por FAP.

Se incorporaron en forma prospectiva en el estudio 119 pacientes consecutivos sometidos a AC por FAP definida por las normas más recientes de la *Heart Rhythm Society* y de la *European Cardiac Arrhythmia Society* entre diciembre de 2008 y agosto de 2011. Los criterios de exclusión fueron la presencia de trombos visibles en la aurícula izquierda en el ecocardiograma transesofágico, los antecedentes de ablación por FA o cirugía cardíaca, miocardiopatía, enfermedad valvular moderada, enfermedad cardíaca congénita, aneurisma o disección de la aorta, un evento cerebrovascular agudo en los 3 meses previos al estudio, hipertiroidismo y enfermedades inflamatorias agudas o crónicas.

Todas las drogas antiarrítmicas se interrumpieron por lo menos 5 vidas medias antes de la incorporación al ensayo y la amiodarona, por lo menos, 8 semanas antes. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con terapia anticoagulante continua, con un rango internacional normatizado de 2-3. Antes de la AC se realizó ecocardiograma transesofágico y tomografía computarizada multicorte (TACMC).

Los participantes fueron divididos al azar en dos grupos: el grupo de ablación lineal adjunta (n = 60) y el grupo de ablación guiada por electrograma auricular fraccionado complejo (EAFC) (n = 59) después de aislamiento de la vena pulmonar antral circunferencial. En el primer grupo, las lesiones lineales se crearon sobre la pared anterior y superior de la aurícula izquierda. En el grupo de EAFC, la desfragmentación se realizó con un algoritmo de detección EAFC automatizado con un *software* validado. En todos los participantes se realizó bloqueo del istmo cavotricuspídeo después de la ablación de la aurícula izquierda. Se consideró que el procedimiento fue eficaz si se logró el fin de la FA. Si la FA persistió luego del procedimiento de ablación se realizó cardioversión con corriente directa interna. Se determinó la cantidad de masa auricular reseada al medir el área de la aurícula izquierda por píxel en las imágenes de TACMC. Por último, se recolectaron muestras de sangre un día después de la AC para determinar los niveles de creatinquinasa MB (CQ-MB), troponina T cardíaca y mioglobina.

Las consultas de seguimiento se programaron a los 30 días y a los 2, 3, 6, 9 y 12 meses luego de la AC y, en todos los casos, se llevaron a cabo Holter de 48 horas, al mes y a los 3, 6 y 12 meses después de la AC. En cada consulta y ante la aparición de palpitations se realizaron electrocardiogramas. Durante los 3 primeros meses luego de la AC, los enfermeros se comunicaron telefónicamente cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de la AC. La reaparición de la FA o el aleteo auricular después de los 12 meses del procedimiento se consideraron recurrencia de la arritmia, y el tratamiento se basó en antiarrítmicos y cardioversión con corriente directa interna.

Las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* de Student y las categóricas, con la prueba de chi al cuadrado o exacta de Fisher. Las tasas de recurrencia se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se

identificaron los predictores univariados y multivariados con el análisis de regresión de Cox. Por último, se construyeron modelos multivariados con los modelos univariados con un valor de  $p$  de 0.1 o menor.

La media de edad de los participantes fue de  $52.8 \pm 11.3$  años; predominaron los hombres (89.9%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en otras características basales. No se registraron complicaciones relacionadas con los procedimientos en ambos grupos. La masa auricular reseca fue superior en el grupo de ablación guiada por EAFC que en el grupo de ablación lineal. El grado de lesión miocárdica representado por el tiempo de ablación, los niveles de CQ-MB y troponina T fueron superiores en el grupo de ablación guiada por EAFC que en el de ablación lineal. Se logró el fin de la FA más frecuentemente en el grupo de ablación lineal que en el de ablación guiada por EAFC ( $p = 0.031$ ). Durante los 12 meses siguientes a la AC hubo recurrencia de la arritmia más frecuentemente en el grupo de ablación guiada por EAFC, en comparación con el de ablación lineal ( $p = 0.023$ ), pero no se observaron diferencias entre los grupos en el tipo de recurrencia.

En el análisis univariado, la dimensión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, la finalización de la FA durante la ablación, el tiempo de ablación y el método de ablación se relacionaron significativamente con la recurrencia de la FA luego de la AC por una FAP. En el análisis multivariado, el volumen de la aurícula izquierda ( $p = 0.015$ ) y el método de ablación ( $p = 0.049$ ) fueron los únicos factores de riesgo independientemente asociados con la recurrencia de la FA después de la ablación.

La tasa de recurrencia acumulativa total fue del 36.1%. Las recurrencias se produjeron tempranamente (3 meses) en 34 personas (79%), a corto plazo (4 a 6 meses) en 3 sujetos (7%) y tardíamente (7 a 12 meses) en 6 casos (14%). La tasa de recurrencia temprana fue significativamente superior en el grupo de ablación guiada por EAFC que en el de ablación lineal (39% contra 18.3%,  $p = 0.012$ ). Cuando se consideró todo el período de seguimiento, la recurrencia se observó más frecuentemente en el grupo de ablación guiada por EAFC en comparación con el de ablación lineal (45.8% contra 26.7%,  $p = 0.023$ ).

Comentan los autores que los hallazgos más destacables del presente estudio fueron los siguientes: la cantidad de masa auricular reseca no influyó sobre la evolución clínica luego de la AC por una FAP. Los niveles de CQ-MB y troponina T, medidos un día después de la AC, fueron significativamente superiores y el tiempo de ablación fue más prolongado en el grupo de ablación guiada por EAFC que en el de ablación lineal. La tasa de eficacia a largo plazo y la tasa de eficacia del procedimiento en agudo fueron marcadamente superiores en el grupo de ablación lineal en comparación con el grupo de ablación guiada por EAFC. Por último, el volumen de la aurícula izquierda y el método de ablación fueron los únicos factores independientes de riesgo de recurrencia de la arritmia después de la AC por una FAP.

De acuerdo con los expertos, este ensayo prospectivo y aleatorizado demostró por primera vez que la ablación lineal tuvo una eficacia clínica significativamente superior que la desfragmentación producida por ablación guiada por EAFC. No obstante, la ablación guiada por EAFC logró una mayor área total reseca, una mayor masa auricular reseca y un tiempo de ablación más prolongado que la ablación lineal. En un estudio reciente se demostró que la mayor área auricular reseca se asoció con una tasa de recurrencia de las arritmias significativamente inferior después de un único procedimiento de ablación en pacientes con FA. Por el contrario, en esta investigación, la masa auricular reseca no influyó por sí sola en el desenlace clínico en las personas con FAP.

En conclusión, en los pacientes con FAP, la cantidad de masa auricular reseca no influyó sobre la evolución clínica. La ablación lineal fue una estrategia de ablación eficiente en las personas con FAP. La ablación guiada por EAFC mostró una eficacia clínica limitada y provocó una lesión miocárdica extensa, que podría resultar en riesgo superior de deterioro funcional de la aurícula izquierda y complicaciones tromboembólicas, en comparación con la ablación lineal.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140412](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/140412)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 19 (2014) 29-30

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estas estrategias terapéuticas podría reducir el riesgo de progresión a la enfermedad cardiovascular en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada y aterosclerosis subclínica?	<p>A) La administración de altas dosis de resinas de intercambio.</p> <p>B) La terapia con altas dosis de estatinas.</p> <p>C) El tratamiento con sales biliares.</p> <p>D) Todas las anteriores son correctas.</p>
2	¿Cuál de estas variables se reduce en los pacientes con un primer evento de accidente cerebrovascular que reciben estatinas?	<p>A) La mortalidad.</p> <p>B) La tasa de accidente cerebrovascular hemorrágico.</p> <p>C) El índice de hemorragia subaracnoidea.</p> <p>D) Todas son correctas.</p>
3	¿Cuál de los siguientes factores se asocia con mayor riesgo de arritmias cardíacas en pacientes diabéticos con mal control metabólico?	<p>A) La inducción de enfermedad coronaria.</p> <p>B) Las alteraciones del equilibrio ácido-base.</p> <p>C) Las alteraciones del control autonómico.</p> <p>D) Todas son correctas.</p>
4	¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la endocarditis infecciosa es correcta?	<p>A) Puede producir embolismos y generalmente se asienta en territorios valvulares.</p> <p>B) En las válvulas izquierdas está relacionada con el uso de drogas por vía intravenosa.</p> <p>C) El tratamiento de la endocarditis de válvulas protésicas es igual a la que se asienta sobre válvulas nativas.</p> <p>D) La respuesta A es la única correcta.</p>
5	¿Cuál es el efecto de la obesidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca?	<p>A) La obesidad aumenta el riesgo de mortalidad.</p> <p>B) La obesidad reduce el riesgo de mortalidad.</p> <p>C) La obesidad no modifica el riesgo de mortalidad.</p> <p>D) El efecto favorable sólo se observa en los pacientes con enfermedad coronaria.</p>

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La terapia con altas dosis de estatinas.	La detección de aterosclerosis subclínica por estimación del espesor mointimal carotídeo y la administración de dosis altas de atorvastatina podrían constituir un recurso útil para disminuir la aparición de enfermedad cardiovascular en individuos de alto riesgo, como los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada.	B
2	La mortalidad.	El tratamiento con estatinas al momento del alta hospitalaria, después de un primer accidente cerebrovascular isquémico, se asocia con la reducción significativa tanto del riesgo de eventos cerebrovasculares como de la tasa de mortalidad.	A
3	Todas son correctas.	El efecto del mal control de la glucemia sobre la patogenia de las arritmias se atribuye al mayor riesgo de enfermedad coronaria, con inducción de microangiopatía y miocardiopatía dilatada. Ambas afecciones se asocian con alteraciones del equilibrio ácido-base, que se relacionan con mayor número de arritmias. También se postula la participación de las alteraciones autonómicas en el mayor riesgo arritmogénico.	D
4	La respuesta A es la única correcta.	La endocarditis infecciosa se asienta en territorios valvulares en un alto porcentaje de los casos, y el desprendimiento de partículas o trombos puede causar la embolización de algún vaso. La endocarditis de válvulas derechas tiene una fuerte relación con la adicción a drogas por vía intravenosa. El paciente con endocarditis sobre válvulas protésicas presenta otro tipo de desafío diagnóstico y terapéutico.	D
5	La obesidad reduce el riesgo de mortalidad.	En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el sobrepeso y la obesidad reducen considerablemente el riesgo de mortalidad, posiblemente en relación con la mayor masa muscular.	B