

Serie **Cardiología**



Volumen 19, Número 6, Octubre 2015

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

Artículos distinguidos

A - La insuficiencia cardíaca crónica descompensada y sus efectos hemodinámicos <i>Lilia Luz Lobo Márquez, SIIIC</i>	5
--	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - El Papel de las Lipoproteínas de Alta Densidad en la Regulación de la Angiogénesis <i>Tan JT, Ng MK, Bursill CA</i> Cardiovascular Research 106(2):184-193, May 2015	10
2 - Evaluación Estandarizada de los Pacientes con Enfermedad Coronaria: Consenso del International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) <i>McNamara RL, Spatz ES, Lewin J y colaboradores</i> Journal of the American Heart Association 4(5), May 2015	12
3 - Miocardiopatía de Takotsubo, un Concepto Nuevo de Miocardiopatía: Características Clínicas y Fisiopatología <i>Yoshikawa T</i> International Journal of Cardiology 182:297-303, Mar 2015	13
4 - Repercusión de la Apnea Obstructiva del Sueño y de la Terapia de Presión Positiva Continua en las Vías Aéreas sobre los Resultados de Pacientes con Fibrilación Auricular: Resultados del Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) <i>Holmqvist F, Guan N, Gersh BJ y colaboradores</i> American Heart Journal 169(5): 647-654, May 2015	15
5 - Asociación de las Características de las Placas no Causales de la Lesión con el Fenómeno de Enlentecimiento Transitorio del Flujo durante la Intervención Coronaria Percutánea <i>Miura K, Kato M, Sasaki S y colaboradores</i> International Journal of Cardiology 181:108-113, Feb 2015	17

Novedades seleccionadas

6 - Recidiva a Largo Plazo y Mortalidad Posterior al Infarto de Miocardio <i>Nedkoff L, Atkins E, Hung J y colaboradores</i> Heart, Lung & Circulation 24(5):442-449, May 2015	20
7 - Utilidad de los Biomarcadores para la Predicción de Eventos Secundarios en Pacientes con Enfermedad Coronaria Estable <i>Beatty AL, Ku IA, Whooley MA y colaboradores</i> Journal of the American Heart Association 4(7):e001646, Jul 2015	21
8 - Análisis de las Referencias Médicas, Específicamente Cardiovasculares, en las Obras Literarias de Dante Alighieri <i>Riva MA, Cambioli L, Cesana G y colaboradores</i> International Journal of Cardiology 181:317-319, Feb 2015	23

Más novedades seleccionadas	24 - 27
Contacto directo	28
Autoevaluaciones de lectura	29
Respuestas correctas	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
Atención Primaria	5, 7, 8
Bioquímica	7
Cirugía	A
Cuidados Intensivos	A, 3, 5, 6
Diagnóstico por Imágenes	5, 7
Diagnóstico por Laboratorio	7
Educación Médica	1, 8
Endocrinología y Metabolismo	1, 3, 7
Epidemiología	1, 2, 7
Farmacología	7, 9
Geriatría	A, 5, 7, 8
Medicina Familiar	1, 5, 7, 8
Medicina Interna	A, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
Nefrología y Medio Interno	7
Neumonología	4
Pediatría	8
Salud Pública	2, 6, 7
Toxicología	7



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colomato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco*, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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

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

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

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

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

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 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


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Ricardo Pérez de la Hoz, Horacio Di Nunzio, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinoza, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Enrique Garcilazo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Alberto Lorenzatti, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, 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, Luis M, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, Fernando Otero, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Rubens Maciel, Radi Macruz, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Alberto Rodríguez Coronel, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Máximo Valentinuzzi, 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 Cardiología
Arquivos Brasileiros de
Endocrinología e Metabología
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 - La insuficiencia cardíaca crónica descompensada y sus efectos hemodinámicos

Decompensated chronic heart failure and its hemodynamic effects

Lilia Luz Lobo Márquez

Jefa del Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Coordinadora del Área de Hipertensión Pulmonar. Médica de planta de la Unidad Coronaria. Coordinadora de la Residencia de Cardiología, Instituto de Cardiología, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/124742.htm
Enviar correspondencia a: Lilia Luz Lobo Márquez, Instituto de Cardiología, 4000, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina
cucu@tucbbs.com.ar

+ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Resumen

La congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica descompensada no sólo refleja disfunción del músculo cardíaco. Las presiones de llenado elevadas favorecen la progresión de la IC y la muerte celular. Tratar la "congestión clínica" no sólo es "calmar síntomas"; tenemos información de que las intervenciones terapéuticas destinadas a disminuir la presión capilar pulmonar elevada cambian el pronóstico de esta población, con un impacto mayor que la mejoría de la IC. Sin embargo, existen grandes dificultades en el diagnóstico de patrones congestivos. Parte de esta disfunción se explica no sólo por lo tardío de la presentación clínica, sino por la frecuente disociación entre examen clínico y perfiles hemodinámicos. Conocer e intervenir tempranamente patrones de congestión hemodinámica (etapa preclínica) tiene efecto favorable en la calidad de vida; nos queda definir el impacto en la supervivencia. Los avances tecnológicos actuales permitirán detectar variaciones hemodinámicas tempranas. Vamos en camino de sistemas de monitorización cada vez más inteligentes. La combinación de múltiples elementos diagnósticos podrá incrementar la utilidad clínica de la monitorización con dispositivos. Nuestro mayor desafío actual y futuro es implementar nuevas estrategias de manejo basadas en estas novedosas tecnologías.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca crónica, congestión clínica, congestión hemodinámica, monitorización con dispositivos

Primera problemática: su impacto más allá de la generación de síntomas

Grandes estudios clínicos y recientes registros han demostrado que la mayoría de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) se producen por congestión más que por bajo gasto cardíaco.^{1,2} Si bien sabemos que la congestión es un mecanismo compensador en respuesta a un deterioro de la función miocárdica, los datos recientes sugieren que en realidad el incremento de las presiones de llenado ventricular izquierdo (VI) contribuye a la progresión de la IC.³

Las presiones elevadas de fin de diástole del VI aumentan el estrés parietal, cambian la geometría ventricular, alteran el drenaje venoso hacia venas coronarias y la aurícula derecha (AD), contribuyendo al empeoramiento de la función diastólica; reposicionan los músculos papilares generando insuficiencia mitral funcional y causan isquemia subendocárdica llevando a la muerte celular por apoptosis o necrosis.⁴⁻⁷

Un importante número de estudios demostró que en los pacientes con IC se elevan los niveles de troponina en forma independiente de la presencia de enfermedad

arterial coronaria, indicando la existencia de lesión miocárdica por otros mecanismos distintos a la enfermedad coronaria. Resulta interesante la información de que en un 50% de los pacientes ambulatorios con IC avanzada se encontraron niveles alterados de troponina T.⁸

La presencia de congestión (presiones elevadas de llenado) podría resultar particularmente deletérea en pacientes con IC aguda, hipotensos, con enfermedad arterial coronaria (miocardio hibernado) o sin ella. En este escenario de lesión, consecuencia de la activación neurohormonal, sobrecarga hemodinámica e isquemia, el miocardio reduce su capacidad contráctil en un intento de ahorrar energía a fin de preservar la supervivencia de los miocitos. Es decir, es un miocardio viable, no contráctil, que define un área vulnerable, en potencial riesgo de morir ante cualquier nuevo evento de descompensación cardíaca, creando de este modo una "tormenta perfecta" que lleva a la lesión miocárdica y a la IC progresiva.^{9,10}

Recientemente se evaluó el impacto de la congestión en la activación de las células endoteliales del sistema vascular venoso. Habría información experimental de que la congestión local y sistémica en estos vasos de alta distensibilidad genera un sustancial incremento de volumen

intravascular y del área circunferencial. Estos cambios biomecánicos a nivel vascular venoso pueden modificar el perfil de síntesis del endotelio de pasivo a activo, liberando sustancias prooxidantes, proinflamatorias y vasoconstrictoras. La congestión venosa parecería ser un modulador del fenotipo endotelial y, si bien representa más un efecto que una causa en la IC descompensada, su iniciación y mantenimiento favorecen no sólo una mayor activación neurohormonal sino una mayor disfunción renal y cardíaca (círculo vicioso).^{11,12}

Segunda problemática: congestión clínica frente a congestión hemodinámica

Es sabido que los síntomas de IC que generan hospitalizaciones se inician días antes de la admisión hospitalaria; sin embargo, existe un período clínicamente silente, de 7 a 14 días previos, en donde ya tendríamos información hemodinámica de congestión venosa.^{13,14}

Es de notar que todos los procesos descritos como desencadenantes de muerte celular tienen lugar ya desde una etapa preclínica, mucho antes de que estas alteraciones hemodinámicas generen síntomas congestivos de IC. Es decir, que cuando la congestión clínica se presenta, hemos llegado tarde y la muerte celular ya se inició. Resulta interesante en este escenario la diferenciación entre congestión clínica y congestión hemodinámica.

La *congestión clínica* refiere al conjunto de signos y síntomas que resultan de un incremento de las presiones de llenado del VI. Incluye la congestión cardiopulmonar y la congestión sistémica. Esta congestión clínica no sólo resulta tardía sino que en muchas ocasiones su resolución puede producirse con persistencia de la congestión hemodinámica.

Por su parte, la congestión hemodinámica refiere a un estado de sobrecarga de volumen que lleva a un incremento de presiones de llenado del VI. Precede a la congestión cardiopulmonar por varios días y existe sin manifestación clínica (estado preclínico). La intervención a nivel de la congestión hemodinámica podría prevenir la aparición de la congestión clínica, la que generalmente requiere hospitalización, contribuyendo a la progresión de la IC.¹⁵ Lo que aún nos queda definir es si las intervenciones terapéuticas a nivel de la congestión hemodinámica tendrían impacto pronóstico en un punto final fuerte como es la supervivencia.

Tercera problemática: disociación entre clínica y hemodinámica

Mundo ideal: correlación entre perfiles clínicos y hemodinámicos

En la antigua clasificación hemodinámica de Forrester –propuesta para la evaluación de la IC posterior al infarto agudo de miocardio– se distinguen diferentes clases hemodinámicas (CH), de I a IV, de acuerdo con mediciones realizadas por un cateterismo derecho –Swan Ganz–.¹⁶ Esta clasificación toma en cuenta como límites el índice cardíaco, mayor o menor de 2.2 litros/minuto/m², y la presión capilar pulmonar (PCP), mayor o menor de 18 mm Hg.¹⁷ Con base en esta clasificación y siguiendo a Nohria y Stevenson, se establecen patrones de evaluación clínica que parecerían identificar determinados perfiles hemodinámicos: pacientes normoperfundidos (calientes) A y B (equivalentes a la CH I y II de Forrester) y sujetos hipoperfundidos (fríos) L y C (que corresponden a la CH III y IV de Forrester), de acuerdo con que se encuen-

tren por encima o por debajo del índice cardíaco límite. Además, se consideran los pacientes sin congestión pulmonar (secos), tipos A y L, y aquellos con congestión pulmonar (húmedos), tipos B y C, de acuerdo a si la PCP está por debajo o por encima de 18 mm Hg.¹⁸

Mundo real: disociación entre perfiles clínicos y hemodinámicos

Siguiendo el registro ADHERE (un informe del *Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)¹ consideramos, desde un punto de vista fisiopatológico y según la forma de presentación clínica al momento del ingreso hospitalario, dos poblaciones muy diferentes de pacientes con IC aguda: por un lado, los *vasculares* y, por el otro, los *miocárdicos*. Ambos grupos comparten una clínica común: el patrón congestivo, es decir, presiones elevadas de llenado del VI y se diferencian por el tipo de disfunción ventricular presente. Los pacientes *vasculares*, con función sistólica preservada, se presentan con IC *de novo* y con clínica florida de IC, y los pacientes *miocárdicos*, con deterioro de la función sistólica del VI, pertenecen al grupo de IC crónica descompensada y el diagnóstico de congestión resulta un verdadero desafío clínico (disociación clínica/hemodinámica). Esta última población incluye pacientes con presión arterial normal o baja, empeoramiento gradual de los síntomas (días), retención hídrica, congestión sistémica más que pulmonar y PCP crónicamente elevada (+++). A pesar de ello, los estertores pulmonares pueden faltar y en la radiografía de tórax se aprecia congestión leve o ausencia de ésta. Hay aumento del peso corporal e importantes edemas periféricos. La fracción de eyección del VI (FEVI) es < 40%. El comportamiento de las resistencias vasculares sistémicas es variable y puede presentar valores normales o bajos. La respuesta al tratamiento es parcial, persiste la congestión sistémica a pesar de la respuesta sintomática inicial.^{19,20}

La mayoría de los pacientes que se hospitalizan pertenecen al grupo de IC crónica descompensada (*miocárdico*), ingresan con un perfil clínico húmedo/caliente, es decir, patrón de IC tipo B. En esta población de pacientes están elevadas las presiones de llenado, pero en muchos casos la congestión clínica no siempre es evidente.

Varios estudios demostraron hospitalizaciones reiteradas en pacientes con insuficiencia miocárdica grave que inicialmente no presentaban síntomas clínicos que validen este concepto (disociación clínica hemodinámica). La situación expuesta se explica debido a que la IC crónica se caracteriza por múltiples mecanismos compensadores que pueden reducir la exactitud y precisión de los hallazgos clínicos usuales. Los mecanismos fisiopatológicos adaptativos, como el incremento del espesor de la membrana capilar alveolar, el incremento del drenaje linfático y la presencia de hipertensión pulmonar, parecerían dificultar los hallazgos clínicos de los patrones congestivos.^{9,15} Reconocemos, pues, la baja sensibilidad de los signos y síntomas clínicos en pacientes con IC crónica. Stevenson²¹ comparó signos físicos con medidas hemodinámicas en 50 pacientes con IC crónica (FEVI promedio: 18%). Rales, edemas y presión venosa elevada estuvieron ausentes en 18 de 43 pacientes con PCP igual o mayor de 22 mm Hg, por lo que la combinación de estos signos tuvo 58% de sensibilidad, aunque 100% de especificidad. Parecería que el examen de la distensión venosa yugular en reposo o por *test* de reflujo hepatoyu-

gular tiene alta sensibilidad (81%) y especificidad (80%), con un valor predictivo positivo del 81% para una PCP mayor de 18 mm Hg; por lo tanto, permite valorar las presiones del corazón izquierdo y es un signo útil para una determinación rápida de las presiones de llenado en pacientes con IC crónica.²²⁻²⁴ Este hallazgo clínico positivo se explica por la correlación hemodinámica entre AD y PCP (*match* de presiones izquierdas y derechas). Sin embargo, el entusiasmo inicial de contar con un signo clínico (ingurgitación yugular [IY] positiva) como reflejo de presiones elevadas de llenado del VI, se ve oscurecido por datos recientes que evidencian un *mismatch* entre presiones derechas e izquierdas en esta población. Este nuevo perfil hemodinámico resulta de la mayor incidencia, en los últimos años, de disfunciones ventriculares derechas (VD) que definen perfiles hemodinámicos caracterizados por presiones elevadas de AD y VD con PCP baja, es decir, una AD > 10 mm Hg con PCP < 20 mm Hg –*mismatch* derecho– en presencia de IY positiva. La actual gravedad de la insuficiencia VD es probablemente el resultado de insuficiencias en el VI cada vez más graves, con mayor incidencia de hipertensión pulmonar y el uso de terapias antirremodelantes que resultaron más eficaces en el VI que en el VD.²⁵ La discordancia reportada entre presiones derechas e izquierdas se presentaría en por lo menos un 20% de nuestros pacientes con IC crónica, llevando a una interpretación clínica errónea de presiones elevadas de llenado del VI con la consecuente implementación de terapias médicas inapropiadas que podrían generar más daño que beneficio. En esta encrucijada clínica/hemodinámica, la evaluación por ecocardiografía de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), con valores por encima de 40 mm Hg, nos daría información útil del valor de la PCP. Existe una probada correlación entre ambas variables, donde una PCP por encima de 20 mm Hg se relaciona con el doble del valor de la PSAP (40 mm Hg). Es en este caso donde efectivamente podríamos afirmar que el examen del cuello con IY positiva nos indica una PCP elevada y no sólo una disfunción aislada del VD.²⁵

Buscando soluciones: combinar elementos diagnósticos

Ante lo tardío y dificultoso de la interpretación clínica aislada surge la necesidad de implementar la utilización de métodos complementarios no invasivos que aporten información adicional. Uno de los métodos a los cuales podemos recurrir es la medición seriada del *péptido natriurético cerebral* (BNP [*brain natriuretic peptide*]) o la *porción aminoterminal del BNP* (NT-proBNP) como un identificador de PCP elevada. Resulta útil conocer el valor de BNP basal en peso seco de un paciente con IC crónica, por ejemplo, antes del alta de una descompensación por IC y en estado de euvolemia. Esto no sólo asegura una mejor evolución clínica sino que permitiría continuar con un seguimiento seriado ambulatorio. Esta estrategia neurohormonal nos permite acceder a información de gran utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica (terapia guiada a variables neurohormonales). Es la suma de síntomas, el aumento de peso y los niveles de BNP por encima del 50% del valor previo conocido en peso seco (nivel en euvolemia) lo que podría ayudarnos a diagnosticar descompensaciones tempranas.²⁶

El otro método complementario aplicable en este contexto es la ecocardiografía. Entendemos que el cateterismo

no derecho sigue siendo el método de referencia para la medición de presiones intracardíacas, pero podríamos considerar la ecocardiografía con Doppler como una variante no invasiva del catéter de Swan Ganz; por este método obtenemos datos de volumen, FEVI, gasto cardíaco, PCP, presión media de AD, PSAP y resistencia vascular pulmonar.^{27,28}

Congestión clínica: su ausencia preocupa; su presencia, también

Todos los esfuerzos orientados a fin de diagnosticar en forma certera y temprana patrones clínicos congestivos parecieran justificarse por los importantes datos, no sólo diagnósticos sino pronósticos, que éstos brindan. Lucas y col.²⁹ estudiaron 146 pacientes con IC (clase funcional IV de la *New York Heart Association*), luego de 4 a 6 semanas del alta hospitalaria. Los pacientes fueron divididos en tres grupos sobre la base de sus síntomas residuales y la presencia de signos de congestión (rales, IY, edema, aumento de peso) y la necesidad de incrementar las dosis de diuréticos. La supervivencia a los 2 años fue del 87% en pacientes sin síntomas residuales de congestión, del 67% en pacientes con 1 o 2 síntomas residuales de congestión y del 41% en aquellos con 3 síntomas residuales de congestión o más. En un análisis del estudio *Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure* (ACTIVE HF),³⁰ la congestión grave, definida por la presencia de disnea, IY y edema periférico, se asoció con un incremento de mortalidad a los 60 días (8.1% frente a 4.9% en pacientes con congestión grave y sin ella, respectivamente). Los *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD)³¹ demostraron que la congestión determinada por IY y tercer ruido se asocia con un incremento relativo del 15% en el riesgo de muerte y con un 40% en el incremento de hospitalizaciones por IC en los siguientes 5 años de seguimiento.

Cuarta problemática: monitorización clínica.

Control del peso. ¿Existe relación entre el estado de volumen y el peso?

La congestión, que es resultado de la retención de agua y sodio en pacientes con IC, es a menudo manifestada por un incremento del peso corporal. A diferencia del aumento de peso que se produce en semanas o meses, que podría ser atribuido a otros factores, como el estado de nutrición, son las variaciones diarias de peso las que nos dan una idea del estado de volumen. Esta relación resulta particularmente útil en aquellos pacientes con IC crónica (tipo miocárdicos). En este grupo de pacientes es aconsejable el registro del peso en cada consulta médica (monitorización clínica). Sin embargo, es probable que tenga un mayor impacto el control del peso diario en el domicilio, en condiciones basales, en ayunas, luego de orinar, antes de tomar la medicación y vistiendo la misma ropa.^{32,33}

En pacientes que presentan congestión pulmonar e hipertensión arterial –edema agudo de pulmón hipertensivo–, la volemia es normal habiendo más redistribución que acumulación de líquidos. En estos pacientes tenemos dificultad para usar el peso corporal como medida de congestión ya que, a diferencia de los denominados miocárdicos, el mecanismo de descompensación es vascular y el peso, en este contexto, no serviría para anticipar o predecir una descompensación.^{20,32,33}

Hemos aprendido también que no siempre las fluctuaciones reflejan verdaderos cambios del volumen intra-

vascular. Nuestros pacientes pueden descender de peso pero persistir con edemas. Otra consideración es que, si bien el aumento de peso podría predecir una hospitalización por IC, su descenso mediante distintas terapias no necesariamente refleja una menor probabilidad de eventos futuros (descenso de hospitalizaciones o menor mortalidad).³⁴

Quinta problemática: ¿es la congestión hemodinámica un objetivo terapéutico?

La dificultad para reconocer clínicamente el verdadero estado hemodinámico de un paciente con IC crónica descompensada estimula la idea de realizar un cateterismo derecho y, en caso de detectar PCP elevada, iniciar una "terapia de ajuste" que trate de reducir dichas presiones a valores hemodinámicos lo más próximos a lo normal. Este descenso de la PCP demostró un impacto pronóstico favorable en este tipo de pacientes. No sólo es una cuestión de mejoría sintomática, tenemos fuerte información de que la reducción de la PCP a valores entre 15 a 18 mm Hg es capaz de mejorar el volumen minuto debido a la reducción de la regurgitación mitral (insuficiencia mitral funcional), una menor tensión de pared, con descenso del consumo miocárdico de oxígeno y mejor perfusión coronaria. También se relaciona esta intervención hemodinámica como una reducción directa e inmediata de la activación neurohormonal, mejorando la vasodilatación periférica al ejercicio e incrementando la *performance* en éste.³⁵⁻⁴¹ Estos conceptos avalan la idea de orientar nuestros esfuerzos terapéuticos al descenso de las presiones elevadas de llenado y no sólo a la tradicional mejoría del volumen minuto.

Buscando respuestas

El *Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization* (ESCAPE)⁴² comparó el manejo terapéutico guiado por variables clínicas con el manejo guiado por monitorización hemodinámica en los pacientes con IC descompensada que no tenían una clara indicación de esta estrategia intervencionista. A pesar del entusiasmo inicial con este manejo invasivo, el ESCAPE no observó diferencias significativas en los puntos finales de muerte ni en la hospitalización a los 6 meses de seguimiento, si bien se registró en el grupo tratado una mayor tendencia a mejoría sintomática. Cabe recordar que mejorar la calidad de vida en este tipo de pacientes es un objetivo muypreciado.⁴³

En el estudio ESCAPE, la colocación del catéter de Swan Ganz no se acompañó de mayor mortalidad. Podríamos decir que la participación de centros especializados en IC, como fue en este estudio, explicaría la baja incidencia de complicaciones relacionadas con la colocación del catéter. De este modo, los pacientes con IC crónica descompensada podrían beneficiarse de la monitorización hemodinámica, ya que no registrarían aumento de mortalidad por este procedimiento y sí mejoría sintomática.

Si bien actualmente el cateterismo derecho no es una indicación de rutina en el manejo de pacientes con IC aguda, su utilización no debería, a nuestro criterio, ser totalmente descartada, entendiendo que el éxito de su colocación e interpretación dependerán del equipo médico entrenado en este tipo de procedimientos. Tal vez debamos aceptar que no es el conocimiento y el manejo de las variables he-

modinámicas lo que nos resulta útil, sino que aún no sabemos cómo interpretar y manejar esta valiosa información hemodinámica.⁴³

Sexta problemática: ¿estamos cerca de una solución?

La congestión desde una perspectiva tecnológica

Recientemente se demostró la utilidad de nuevos dispositivos, producto de la nanotecnología, que son liberados y depositados en forma crónica en la arteria pulmonar. Estos sensores de presión tienen la capacidad de transmitir, en forma inalámbrica, datos que se capturan en forma electrónica, y permitirían no sólo el conocimiento real del estado hemodinámico sino su manejo terapéutico posterior (detectan congestión hemodinámica temprana).⁴⁴

Si bien la aplicación de nueva tecnología para la monitorización ambulatoria continua (Chronicle®) no logró demostrar un gran impacto pronóstico en la población con IC crónica, mayor es el entusiasmo y mejores los resultados cuando esta nueva tecnología se asocia con las actuales terapias eléctricas: cardiodesfibrilador/resincronizador. Estos dispositivos brindan la posibilidad de medir impedancia transtorácica (OptiVol®), la cual se relaciona inversamente con los valores de PCP; de este modo, la interrogación del dispositivo brinda datos no sólo de importancia electrofisiológica sino hemodinámica.⁴⁶

Una reciente publicación (*Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients with Heart Failure* [PARTNERS HF]) demostró que el interrogatorio mensual del dispositivo identifica los pacientes con alto riesgo de hospitalización por IC en los próximos 30 días.⁴⁷ El conocimiento del estado hemodinámico no sólo tendría un impacto pronóstico, sino que nos permitiría diseñar la mejor terapia médica ambulatoria (ajuste de terapia a medidas hemodinámicas) y la mejor programación del dispositivo para un determinado paciente⁴⁸ (*terapia a medida de cada paciente, terapia ideal*).

La nueva tecnología brinda, además, la posibilidad de monitorizaciones a distancia mediante la captura de datos del dispositivo inalámbrico o mediante la transmisión telefónica de parámetros clínicos (peso, presión arterial, frecuencia cardíaca).^{48,49} Un reciente metanálisis de monitorización remota demostró, en pacientes con IC crónica, descenso en la mortalidad y la frecuencia de hospitalizaciones. Reconocemos que, a pesar del entusiasmo que genera esta tecnología, aún se debe evaluar la relación costo-efectividad a mediano y largo término de este tipo de intervención.⁵⁰

Conclusión

Tratar la congestión clínica no sólo es calmar síntomas, tenemos información de que las intervenciones terapéuticas destinadas a descender la PCP elevada podrían cambiar el pronóstico de estos pacientes. Existen grandes dificultades en el diagnóstico clínico de los patrones congestivos: presentación tardía y frecuente disociación entre el examen clínico y los perfiles hemodinámicos. Conocer e intervenir tempranamente patrones de congestión hemodinámico (en etapa preclínica) tendría un efecto favorable en la calidad de vida. Sin embargo, nos queda definir el real impacto en la supervivencia de esta estrategia intervencionista.

Lista de abreviaturas y siglas

AD, aurícula derecha; BNP, brain natriuretic peptide; CH, clases hemodinámicas; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IY, ingurgitación yugular; IC, insuficiencia cardíaca; PCP, presión capilar pulmonar; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

Cómo citar este artículo

Lobo Márquez LL. La insuficiencia cardíaca crónica descompensada y sus efectos hemodinámicos. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 19(6):5-9, Oct 2015.

How to cite this article

Lobo Márquez LL. Decompensated chronic heart failure and its hemodynamic effects. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 19(6):5-9, Oct 2015.

Bibliografía

- Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 149:209-216, 2005.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilár JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, et al. The EuroHeart Failure Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24:442-463, 2003.
- Filippatos G, Leche C, Sunga R, Tsoukas A, Anthopoulos P, Joshi I, Bifero A, Pick R, Uhal BD. Expression of FAS adjacent to fibrotic foci in the failing human heart is not associated with increased apoptosis. *Am J Physiol* 277:H445-H451, 1999.
- Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 20:1594-1598, 1992.
- Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 72:1074-1076, 1993.
- Grossman E, Oren S, Messerli FH. Left ventricular filling and stress response pattern in essential hypertension. *Am J Med* 91:502-506, 1991.
- Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 81(Suppl.):III1-III7, 1990.
- Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 99:253-261, 2005.
- Gheorghade M, De Luca L, Fonarow G. Pathophysiological Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 96(Suppl):11G-17G, 2005.
- Katz AM. A new inotropic drug: its promise and caution. *N Engl J Med* 299:1409-1410, 1978.
- Ganda A, Onat D, Demmer R, et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 7:66-74, 2010.
- Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis"—Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail* 10:170-175, 2008.
- Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 112:841-848, 2005.
- Chaudhry S, Wang Y, Concato J, et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 116:1549-1554, 2007.
- Gheorghade M, Filippatos G, De Luca L, et al. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 119(12A):S3-S10, 2006.
- Lauga A, D'Hortensio A. Guía de monitoreo hemodinámico. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar. Parte I. Insuficiencia cardíaca. *Revista Especializada en Insuficiencia Cardíaca, Cardiometabolismo e Hipertensión Pulmonar* 11(1):5-12, 2007.
- Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 39:137-145, 1977.
- Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41:1797-1804, 2003.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 47(1):76-84, 2006.
- De la Serna F, Lobo Márquez L. Insuficiencia cardíaca crónica. De la Serna F. Síndromes agudos de IC. Síndrome cardiorenal; online www.fac.org.ar. *Anemia* 12:359-386, 2011.
- Stevenson LW, Perloff J. The limited reability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 261:884-888, 1989.
- Gheorghade M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 296:2217-2226, 2006.
- Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 90:353-359, 1991.
- Butman SM, Ewy GA, Standen JR, et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 22:968-974, 1993.
- Campbell P, Drazner M, Kato M. Mismatch of right- and left- sided filling pressures in chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 17:561-568, 2011.
- Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. Review. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J of Heart Fail* 10(9):824-839, 2008.
- Temporelli P, Scapellato F, Eleuteri E, et al. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure. A noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail* 3:387-394, 2010.
- Kirkpatrick J, Mani A, Vannan M, et al. Echocardiography in heart failure. Applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 50:381-396, 2007.
- Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 140:840-847, 2000.
- Gheorghade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. for Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIVE in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 209:1963-1971, 2004.
- Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 345:574-581, 2001.
- Gheorghade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J of Heart Fail* 12:423-433, 2010.
- Lobo Márquez, L. El "continuum" de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 5(1):25-31, 2010.
- Gheorghade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA* 297:1332-1343, 2007.
- Lobo Márquez, L. Monitoreo hemodinámico. *Piu avanti. Rev Insuf Cardíaca* 2(4):149-152, 2007.
- Stevenson LW, Tillisch Jan H. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with heart failure. *Circulation* 74(6):1303-1308, 1986.
- Steimle A, Stevenson LW, Chelmsky-Fallick C. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 96:1165-1172, 1997.
- Hamilton M, Stevenson LW, Child J, Moriguchi J, Walden J. Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart secondary to dilated (ischemic or idiopathic) cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 67:259-263, 1991.
- Cohn J, Goldstein S, Greenberg B, Lorell B. Vesnarinone Trial Investigators. A dose dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 339:1810-1816, 1998.
- Stevenson LW, Couper G, Natterson B, Fonarow G. Target heart failure populations for newer therapies. *Circulation* 92(Suppl. II):II174-II181, 1995.
- Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1:251-257, 1999.
- The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization: the ESCAPE trial. *JAMA* 294:1625-1633, 2005.
- Lobo Márquez, L. Monitoreo hemodinámico. *Piu avanti. Rev. Insuf. Cardíaca* 2(4):149-152, 2007.
- Rozenman Y, Schwartz R, Shah H. Wireless acoustic communication with a miniature pressure sensor in pulmonary artery for disease surveillance and therapy with congestive heart failure. *JACC* 49(7):784-789, 2007.
- Bourge R, Abraham W, Philip B, et al. on behalf of the COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure. The COMPASS-HF Study. *J Am Coll Cardiol* 51:1073-1079, 2008.
- Piccini J, Hranitzky P. Diagnostic monitoring strategies in heart failure management. *Am Heart J* 153:S12-S17, 2007.
- Whellan D, Ousdigian K, Al-Khatib S, et al. for the PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients with Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol* 55:1803-1810, 2010.
- Wilson Tang W. Collaboration among general cardiologists, heart failure specialists, and electrophysiologists: what are the barriers? *Am J Cardiol* 99(Suppl.):41G-44G, 2007.
- Weintraub A, Gregory D, Patel A, et al. A multicenter randomized controlled evaluation of automated home monitoring and telephonic disease management in patients recently hospitalized for congestive heart failure: the SPAN-CHF II trial. *J Cardiac Fail* 16:285-292, 2010.
- Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, et al. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 54:1683-1694, 2009.

Trabajos Distinguidos Cardiología 19 (2015) 14-22

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 - El Papel de las Lipoproteínas de Alta Densidad en la Regulación de la Angiogénesis

Tan JT, Ng MK, Bursill CA

Heart Research Institute, Sidney, Australia

[The Role of High-Density Lipoproteins in the Regulation of Angiogenesis]

Cardiovascular Research 106(2):184-193, May 2015

Los niveles de lipoproteínas de alta densidad se asocian fuertemente con el pronóstico de varias enfermedades relacionadas con la angiogénesis, como el infarto de miocardio, la aterosclerosis y el cáncer. Es posible que el papel terapéutico de estas lipoproteínas sea importante, siempre y cuando permitan promover la angiogénesis fisiológica pero inhibir la que depende de la inflamación.

En el *Framingham Study* se detectó por primera vez que las reducciones de 0.13 mmol/l de la concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se asocian con aumento del 25% del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), por lo que se concluyó que existía un efecto ateroprotector asociado con éstas. Se establecieron asociaciones similares con respecto a la apolipoproteína A1, componente importante de las HDL. Sin embargo, en estudios recientes no se observó beneficio cardiovascular considerable asociado con la elevación de los niveles plasmáticos de estas lipoproteínas, incluso cuando el colesterol asociado con HDL aumentaba de 11% a 70%. El interés sobre las HDL es alto, puesto que existen pruebas de que tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas, de protección del endotelio y del transporte inverso de colesterol.

La angiogénesis se define como la formación de vasos de sangre nuevos a partir de vasos ya existentes, y es un proceso fundamental en la fisiología posnatal, en la curación de heridas y la neovascularización de tejidos en respuesta a la isquemia. El desequilibrio en la regulación de la angiogénesis puede ejercer efectos negativos en enfermedades inflamatorias como la aterosclerosis y el cáncer, con aceleración de la progresión de la enfermedad. En estudios epidemiológicos se halló correlación positiva entre los niveles de HDL y mejor pronóstico en enfermedades relacionadas con la angiogénesis.

Las HDL están compuestas por distintas subpoblaciones de partículas esféricas; en la

superficie externa contienen apolipoproteínas y fosfolípidos, que rodean núcleos de ésteres de colesterol y triglicéridos. Tres proteínas presentes en la superficie, que son importantes para mediar las vías de respuesta intracelular y el eflujo del colesterol, son los transportadores ABCA1 y ABCG1 y el receptor SR-BI; las dos primeras median la activación de las vías intracelulares de señalización mediante el eflujo de colesterol y la última interacciona con las HDL para iniciar varias vías de señalización, incluso en forma independiente de la salida del colesterol. Existe una correlación inversa fuerte entre los niveles plasmáticos de HDL y la aterosclerosis a nivel de varios vasos de sangre; por su parte, las HDL mejoran la estabilidad de la placa de ateroma. Los macrófagos presentes en las placas expresan varios factores de crecimiento que favorecen la angiogénesis y citoquinas que promueven la neovascularización, lo que acelera el crecimiento de la placa y aumenta el riesgo de su ruptura o inestabilidad. Existen pruebas fuertes sobre la relación inversa entre las HDL plasmáticas y el riesgo de eventos coronarios, incluido el IAM; las primeras se asociaron con mejor pronóstico luego de estos eventos. También parece haber una relación inversa con el riesgo de neoplasias. Es posible que el efecto de las HDL sobre la regulación de la angiogénesis dependa del contexto fisiopatológico, por lo que podría inhibir la angiogénesis patológica debida a la inflamación (en la aterosclerosis y el cáncer), pero favorecer la angiogénesis fisiológica mediada por isquemia, proceso fundamental para la regeneración de los tejidos.

Angiogénesis mediada por isquemia y HDL

Siempre que existe desequilibrio crónico en el suministro de oxígeno a los tejidos (en comparación con la demanda), debido a lesiones u oclusión vascular, se desencadenan procesos de angiogénesis fisiológica mediada por isquemia. La isquemia induce neovascularización del tejido afectado, y en la aterosclerosis esto conlleva la formación de circulación colateral coronaria, factor importante para la supervivencia luego del IAM y relacionado con el pronóstico en el contexto de la enfermedad coronaria crónica estable. Las HDL parecen acelerar la formación de colaterales coronarias y prolongan el tiempo de supervivencia luego del IAM.

En ratones, la promoción e inyección de apolipoproteína A1 se asoció con mayor número circulante de células progenitoras del endotelio, fundamentales para la neovascularización, y mejoría en los procesos de endotelización. En ratones que no



Información adicional en www.siicosalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

expresan el receptor SR-BI, la acción de las HDL sobre la neovascularización es menor, con menor número de células progenitoras de endotelio circulantes. Algunas vías de señalización relacionadas con estos efectos son PI3K, Akt y MAPK, todas asociadas con la vía del factor inducible por hipoxia 1alfa (HIF1alfa [*hypoxia-inducible factor 1 alpha*]) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]). En condiciones de hipoxia, las HDL reconstituidas son capaces de aumentar los niveles de la proteína HIF1alfa, que es estabilizada luego de la transcripción por factores inducidos por hipoxia y que son estimulados también por las HDL (especialmente, *Siah2*). En condiciones de hipoxia, HIF1alfa es translocado al núcleo, donde se une al elemento de respuesta a la hipoxia y estimula la expresión de mediadores proangiogénicos como VEGF (y su receptor, VEGFR2), angiopoyetina, factor de crecimiento fibroblástico y metaloproteinasas de la matriz, entre otros. Esta vía también se asocia con activación –por mayor fosforilación– de la óxido nítrico sintasa, que produce óxido nítrico; este fenómeno está mediado por SR-BI y ABCG1.

Angiogénesis mediada por la inflamación y las HDL

A diferencia de la neovascularización inducida por la isquemia, la inflamación se asocia con angiogénesis patológica; este proceso depende de dos vías principales: efecto directo de citoquinas o quemoquinas inflamatorias sobre la proliferación y la migración de las células endoteliales y efecto indirecto relacionado con el reclutamiento inicial de macrófagos al sitio de inflamación y liberación de factores proangiogénicos como VEGF, factor de crecimiento fibroblástico, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos. Los macrófagos representan un estímulo importante de la angiogénesis patológica, que acelera el crecimiento y la inestabilidad de las placas de ateroma.

El factor nuclear kappaB (NFkappaB) es un promotor fundamental del proceso de angiogénesis patológica inducida por inflamación, puesto que, luego de la eliminación de su inhibidor, debido a la activación de una quinasa inducida por la inflamación, se une a un elemento de respuesta en el núcleo; esto desencadena la transcripción de metaloproteinasas y moléculas de adhesión celular. Las HDL tienen efecto inhibitorio sobre el NFkappaB, tanto en cuanto a la activación de la quinasa responsable de su desinhibición como por inactivación de la transcripción. En el contexto de la inflamación (en presencia de TNF-alfa), las HDL parecen capaces de inhibir la expresión de VEGF y VEGFR2, fenómeno mediado fundamentalmente por ABCA1 y ABCG1. Se ha probado que las HDL podrían inhibir directamente a los macrófagos mediante la activación de ATF3, un regulador de la transcripción inducible de la vía de los receptores tipo *Toll* que hace retroalimentación negativa de la producción

de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-alfa. El incremento en el contenido de triglicéridos en las HDL y el menor contenido de fosfolípidos se asoció con menor capacidad de generar salida de colesterol y menores efectos antiinflamatorios; algunas enfermedades asociadas con modificaciones poco beneficiosas de las HDL son la diabetes mellitus tipo 2, la psoriasis, la enfermedad coronaria y la insuficiencia renal terminal.

Angiogénesis tumoral y HDL

El crecimiento tumoral depende de la capacidad de neovascularización, puesto que las células tumorales se distancian de los vasos de sangre cercanos, y los nuevos vasos aceleran el crecimiento tumoral al permitir el pasaje de células inflamatorias que secretan factores proangiogénicos. La expansión tumoral rápida por neovascularización se asocia con mayor riesgo de metástasis, dado que los ganglios linfáticos tumorales están mal desarrollados, y las células que el tumor elimina pasan directamente a los ganglios linfáticos periféricos. La hipoxia es una característica común a todos los tumores sólidos avanzados localmente y se relaciona con menor respuesta a la terapia y progresión maligna. Se ha informado sobre la correlación inversa fuerte entre los niveles plasmáticos de HDL y la incidencia de cáncer de mama, pulmón, próstata y colorrectal. Se estima que el efecto antitumorigénico de las HDL se debe a la inhibición de la angiogénesis, pero es posible que dependa del tipo de tumor, puesto que algunos están más vascularizados que otros y hay variación en cuanto al componente de hipoxia e inflamación presentes en cada uno. Es posible que el VEGF sea la clave de estas diferencias, puesto que responde al NFkappaB así como a HIF1alfa, por lo que es estimulado tanto en cuadros de hipoxia como en situaciones de inflamación.

Conclusiones

Los autores concluyen que la angiogénesis es un proceso complejo que depende de varios tipos de células, factores de crecimiento y vías de señalización, con efectos beneficiosos, o no, según el contexto. Se ha probado que los niveles de HDL se asocian fuertemente con el pronóstico de varias enfermedades relacionadas con la angiogénesis, como el IAM, la aterosclerosis y el cáncer. Es posible que las HDL desempeñen un papel terapéutico importante, siempre y cuando permitan promover la angiogénesis fisiológica, pero inhibir aquella que depende de la inflamación.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/147677

2 - Evaluación Estandarizada de los Pacientes con Enfermedad Coronaria: Consenso del International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM)

McNamara RL, Spatz ES, Lewin J y colaboradores

Yale University School of Medicine, New Haven; Cardiovascular Research Foundation, New York; EE.UU. y otros centros participantes

[Standardized Outcome Measurement for Patients with Coronary Artery Disease: Consensus from the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM)]

Journal of the American Heart Association 4(5), May 2015

La aplicación de parámetros estandarizados de evaluación cardiovascular es importante para obtener información similar entre diferentes países y sistemas de salud. Estos parámetros deben incluir la perspectiva de los propios pacientes.

La morbilidad y mortalidad generadas por la enfermedad cardiovascular son significativas. La enfermedad coronaria (EC) es una causa de mortalidad cardiovascular especialmente frecuente, aunque su prevalencia disminuyó en forma significativa durante las últimas décadas debido a la aplicación de estrategias de prevención primaria y a los avances terapéuticos alcanzados. Los registros existentes en la actualidad sobre la mortalidad vinculada con el infarto agudo de miocardio (IAM) son heterogéneos y varían según el sitio considerado. La ausencia de definiciones internacionales estandarizadas y de evaluaciones de la evolución de los pacientes a largo plazo son limitaciones para obtener registros apropiados para crear estrategias terapéuticas y evaluar sus resultados.

Con el fin de lograr la evaluación coordinada de los resultados de las intervenciones preventivas, el *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM) creó un grupo de trabajo sobre EC. Hasta el momento, el ICHOM elaboró 11 herramientas estandarizadas con la financiación de patrocinadores internacionales. En coincidencia con los objetivos mencionados, el *ICHOM Coronary Artery Disease (CAD) Working Group* definió un grupo de parámetros consensuados y estandarizados para la evaluación de los pacientes con EC.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de identificar un grupo consensuado de parámetros para la evaluación de los pacientes con EC que resulten útiles para los sistemas de salud y los registros clínicos empleados en todo el mundo. Dichos parámetros se relacionaron con la mortalidad, la morbilidad y el estado de salud de los pacientes. En segundo lugar, se identificaron variables para la evaluación sistemática, con el fin de comparar la evolución de los pacientes con EC en los distintos sistemas de salud.

Métodos

El grupo de trabajo estuvo integrado por 17 miembros pertenecientes a 6 países ubicados en 4 continentes. Con el fin de generar un consenso se aplicó el método Delphi, que incluyó la combinación

de teleconferencias y estudios. Antes de cada teleconferencia, el equipo de trabajo del ICHOM organizó una agenda de objetivos y analizó la información relevante disponible en la bibliografía. Los parámetros a evaluar se seleccionaron según su frecuencia, sus consecuencias sobre el paciente, el potencial de modificación y la posibilidad de evaluación en la práctica clínica. Otras características consideradas incluyeron las propiedades psicométricas, el dominio de cobertura y la facilidad de implementación e interpretación clínica. Finalmente, se decidió el momento de evaluación de cada parámetro.

Resultados

De acuerdo con lo referido por el *CAD Working Group*, la población de interés estuvo integrada por pacientes con EC y quienes presentasen los siguientes diagnósticos: angina, síndrome coronario agudo, IAM y EC demostrada mediante angiografía u otro método de diagnóstico por imágenes. También se tuvo en cuenta el resultado de la prueba de estrés que sugiriera EC y la necesidad de intervención coronaria percutánea o de cirugía de derivación coronaria.

Los parámetros longitudinales considerados fueron relevantes para todos los pacientes con EC, sin importar las características de la enfermedad y el tratamiento administrado. De todos modos, el *CAD Working Group* consideró que la evaluación debía realizarse según el diagnóstico que presentaban los pacientes. Asimismo, se evaluaron los resultados a corto y a largo plazo, es decir, luego de 30 días de internación o de 1 y 5 años de iniciado el estudio.

La supervivencia se evaluó luego de 30 días del alta y de 1 y 5 años de seguimiento adicional. En estas oportunidades se evaluó la mortalidad por todas las causas. Las limitaciones de dichos registros incluyeron el tiempo requerido y transcurrido hasta la evaluación. A esto se sumó el acceso limitado a los registros correspondientes a algunos países. No se seleccionaron parámetros de mortalidad específicos debido a que son menos significativos para los pacientes en comparación con la mortalidad en general.

El *CAD Working Group* evaluó parámetros longitudinales observados con frecuencia y asociados con un nivel elevado de morbilidad y costo económico. Los parámetros considerados representaron la progresión de la EC y sus consecuencias sobre la salud cardiovascular. Estos incluyeron la mortalidad por todas las causas; el IAM; los procedimientos de revascularización; la necesidad de internación debido a la presencia de síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular, y la insuficiencia renal avanzada. No se consideró la arteriopatía periférica, ya que su diagnóstico varía según el contexto considerado. Los parámetros longitudinales considerados fueron los que pudieron evaluarse mediante la información disponible en bases de datos administrativas.

La información aportada por los pacientes permite estimar la calidad de vida relacionada

con la salud y tomar decisiones terapéuticas fundamentadas. Las herramientas *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ-7), el *Rose Dyspnea Score*, *Patient Health Questionnaire* (PHQ-2), el *Quality of Life Index* (QLI) *Cardiac Version IV* y el *Quality of Life after Myocardial Infarction* (QLMI-2/MacNew) son de utilidad para valorar aspectos cardiovasculares según la información aportada por los pacientes. Concretamente, dichos parámetros permiten conocer la presencia de síntomas cardíacos, la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes, y fueron considerados según el dominio de cobertura, las propiedades psicométricas y la facilidad de implementación e interpretación clínica. El *Working Group* agregó preguntas al SAQ-7 con el objetivo de evaluar los síntomas depresivos y el nivel de disnea.

Más allá de la evolución longitudinal, el estado de salud y la supervivencia de los pacientes, el *Working Group* evaluó las complicaciones de los procedimientos de revascularización que podrían afectar la calidad de vida y la salud de los pacientes. Esto permitió comparar la calidad de atención brindada por las diferentes instituciones. Los parámetros considerados en este caso incluyeron el accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal, la duración de la internación, la necesidad de ventilación asistida prolongada o de repetir la intervención quirúrgica, la infección de las heridas esternales y las complicaciones vasculares, entre otros. No se incluyeron aspectos clínicos poco frecuentes, de difícil evaluación (IAM periprocedimiento, trombosis venosa profunda, entre otras).

El *Working Group* definió un grupo de factores de riesgo candidatos para la evaluación de los casos clínicos. Los factores de riesgo comunes a todos los pacientes con EC fueron destacados con el fin de contar con una definición estandarizada y realizar comparaciones entre los diferentes sistemas de salud. Los factores socioeconómicos y psicosociales no se incluyeron debido a la dificultad inherente a su estandarización.

Discusión y conclusión

El *ICHOM CAD Working Group* definió un conjunto estandarizado de variables para evaluar a los pacientes con EC y realizar comparaciones adecuadas entre los diferentes países y sistemas de salud, de manera tal de lograr un nivel elevado de calidad. Dichos parámetros incluyeron variables generalmente no informadas y otras clásicas, como la mortalidad y las complicaciones de las intervenciones terapéuticas, evaluadas tanto a corto como a largo plazo, que todos los sistemas de salud deben recabar.

La información considerada en el presente estudio resulta importante para los pacientes e incluye su punto de vista, a diferencia de registros elaborados con anterioridad. De acuerdo con lo referido por la *American Heart Association*, el estado de salud referido por los pacientes es un indicador de bienestar cardiovascular. En consecuencia, el grupo de trabajo

recomendó la inclusión de parámetros eficientes y validados que permitan evaluar los componentes principales del estado de salud de los pacientes mediante la aplicación de herramientas como el SAQ-7, el *Rose Dyspnea Score* y el PHQ-2. De todos modos, dichos parámetros no representan la experiencia completa de los pacientes en torno a su salud. La consideración de parámetros a más largo plazo brindará un panorama más claro y útil para comparar sistemas de salud y estrategias terapéuticas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/147679

3 - Miocardiopatía de *Takotsubo*, un Concepto Nuevo de Miocardiopatía: Características Clínicas y Fisiopatología

Yoshikawa T

Sakakibara Heart Institute, Tokio, Japón


[*Takotsubo Cardiomyopathy, a New Concept of Cardiomyopathy: Clinical Features and Pathophysiology*

International Journal of Cardiology 182:297-303, Mar 2015

La miocardiopatía de takotsubo, también conocida como miocardiopatía por estrés, disfunción apical transitoria o síndrome del corazón roto, es un cuadro inducido por el estrés emocional o físico que hasta el momento no se ha descrito con precisión.

La miocardiopatía de *takotsubo* (MT), miocardiopatía por estrés, disfunción apical transitoria o síndrome del corazón roto, es un cuadro inducido por el estrés emocional o físico. Su nombre deriva de la traducción al japonés de la frase "trampa de pulpos", debido a las características de la imagen angiográfica del ventrículo izquierdo durante la crisis. El cuadro clínico se asemeja al síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, lo cual indica la importancia de realizar un diagnóstico adecuado, especialmente si el cuadro se complica. Una complicación relativamente frecuente de la MT es la insuficiencia cardíaca. También pueden observarse arritmias y trombosis; en consecuencia, resulta útil administrar tratamiento anticoagulante. La rotura de la pared cardíaca es una complicación fatal, pero infrecuente.

Si bien, en un principio, la mayoría de los casos de MT se observaron en Japón, a partir de 2000 tuvo lugar un aumento de la frecuencia del diagnóstico en otros lugares del mundo. Una característica notoria de la MT es su frecuencia elevada en mujeres ancianas, probablemente relacionada con la disminución del nivel de estrógenos. También se informó que la incidencia de MT aumenta en verano y que el cuadro se presenta especialmente en horario nocturno, a diferencia del

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

infarto de miocardio. El síntoma más frecuente que presentan los pacientes con MT es el dolor torácico, que puede acompañarse por disnea, palpitaciones y fatiga. En general, los síntomas son precedidos por estrés emocional o físico.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de describir el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con MT, así como los progresos recientes vinculados con su conceptualización.

Diagnóstico

El diagnóstico de MT excluye las características asociadas con el feocromocitoma y la lesión coronaria grave ante la realización de un angiograma. Las alteraciones de la movilidad de la pared cardíaca, características de la MT, incluyen disfunción sistólica apical combinada con contracción basal hiperdinámica. Si bien su presencia es variable, hasta el 90% de los pacientes presenta disfunción apical.

Durante la fase aguda, en los pacientes con MT se observa aumento de la concentración plasmática de péptido natriurético cerebral (PNC) vinculada con la dilatación de la pared ventricular. En cambio, la modificación del nivel de biomarcadores cardíacos, como la troponina T (TnT), es limitada. También se informó el aumento del nivel de catecolaminas plasmáticas. El parámetro que permite realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST es el aumento de la concentración del PNC superior, en comparación con el incremento del nivel de TnT. De hecho, se sugirió la utilidad de analizar el índice PNC/TnT.

En la mayoría de los casos agudos de MT, el electrocardiograma muestra una elevación del segmento ST seguida por la inversión de la onda T. Algunos pacientes también presentan prolongación del intervalo QT y ondas Q transitorias. Luego, las ondas T invertidas se aplanan y vuelven a hacerse prominentes, al igual que en presencia de un infarto agudo anteroseptal. El diagnóstico diferencial puede realizarse con un nivel elevado de sensibilidad y especificidad mediante la ausencia de elevación de ST en V₁ y la presencia de depresión ST en aVR. Los cambios mencionados, en general, se normalizan luego de algunos meses.

El ecocardiograma permite evaluar la dinámica sistólica y la insuficiencia mitral. El 18% a 25% de los pacientes presentan complicaciones por estenosis del tracto de salida ventricular izquierdo. La resonancia magnética resulta útil para evaluar tanto la función cardíaca como las características del miocardio; por ejemplo, es posible observar edema miocárdico. La obtención de imágenes mediante radionucleidos en pacientes con MT muestra la disminución leve de la captación miocárdica de talio. También, entre otros hallazgos, se informó la reducción del metabolismo de ácidos grasos durante la etapa aguda de la enfermedad.

La ausencia de una lesión angiográfica que explique la alteración de la motilidad de la pared cardíaca es un indicador para el diagnóstico de MT. En consecuencia, es de utilidad realizar un estudio angiográfico que permita descartar síndrome coronario agudo. La histopatología miocárdica muestra características similares a las observadas en presencia de miocardiopatía inducida por catecolaminas. Dichos hallazgos incluyen la disminución del nivel de alfa actinina y el aumento de la concentración de colágeno tipo 1 y de macrófagos CD68+. Mediante microscopía electrónica se observa necrosis con bandas de contracción.

Las complicaciones que pueden presentarse son, principalmente, la insuficiencia cardíaca, además de diversas arritmias, formación de trombos intramurales con eventuales embolias cerebrales y, raramente, ruptura cardíaca. Debe contemplarse el uso de anticoagulación en la etapa aguda.

Tratamiento

En presencia de disfunción contráctil es necesario administrar drogas inotrópicas, aunque el empleo inapropiado de catecolaminas puede obstruir el flujo de salida ventricular izquierdo. Si el paciente presenta insuficiencia cardíaca refractaria es necesario colocar un balón intraórtico, en tanto que en algunos casos se requiere una transfusión de sangre. El uso de betabloqueantes puede exacerbar la prolongación del intervalo QT; por este motivo, se recomienda utilizar drogas de acción corta por vía intravenosa. En caso de *shock* se emplean estimulantes alfa-,adrenérgicos, como la fenilefrina. Los inhibidores de la fosfodiesterasa, administrados por vía intravenosa, también son una opción terapéutica a considerar. La utilización de anticoagulantes desde el inicio del cuadro clínico tiene el objetivo de prevenir la trombosis y el embolismo sistémico. La rotura cardíaca no es frecuente y se observa en pacientes ancianos. Su prevención puede tener lugar mediante la administración de betabloqueantes. En general, la contractilidad cardíaca se normaliza luego de días o meses. El índice de recurrencia alcanza el 10%. Hasta el momento no se cuenta con un tratamiento específico a largo plazo para los pacientes con MT, aunque la administración de betabloqueantes puede ser útil.

Pronóstico

De acuerdo con la información disponible, el índice de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con MT se aproxima al 4.2%, principalmente debido a causas no cardíacas, como la insuficiencia renal o respiratoria o el accidente cerebrovascular. En pacientes con cuadros graves, el índice de mortalidad alcanza el 12.2%, en tanto que en ausencia de enfermedad subyacente dicho índice es del 1.1%. En general, la muerte de origen cardiovascular se vincula con la presencia de *shock* cardiogénico y embolismo sistémico, aunque también puede observarse rotura cardíaca, como ya se mencionó.



El índice de mortalidad de los pacientes con MT es 2.5 veces superior en hombres en comparación con las mujeres, posiblemente debido a la presencia de comorbilidades graves. Si bien el pronóstico a corto plazo de los pacientes con MT es relativamente bueno, algunos presentan complicaciones, como la insuficiencia cardíaca o las arritmias. La identificación de los pacientes con pronóstico desfavorable puede tener lugar mediante la realización de un electrocardiograma.

Mecanismos moleculares

La fisiopatología de la MT no se conoce con precisión; no obstante, los mecanismos más probables involucrados en la aparición de la enfermedad incluyen la hiperexcitación simpática, el vasoespasmo coronario, el trastorno de la microcirculación y la falta de estrógenos. La excitación simpática es el mecanismo más probable y se vincularía con la liberación de noradrenalina, a nivel del hipotálamo, y de adrenalina, en la médula. La noradrenalina provocaría vasoespasmos coronarios mediante la estimulación alfa₁-adrenérgica y contracciones hiperdinámicas por la estimulación beta₁-adrenérgica. Hasta el momento, se desconoce el mecanismo específico involucrado en la disfunción apical sistólica, aunque se sugirió la participación de mecanismos neurogénicos. Algunos autores, sin embargo, señalan que no en todos los pacientes con MT se observa aumento de la concentración plasmática de catecolaminas. El diagnóstico por imágenes indicó la posibilidad de participación de la activación de los nervios simpáticos provenientes de la médula adrenal y del tejido cardíaco.

Los hallazgos histopatológicos obtenidos hasta el momento en pacientes con MT indican la posibilidad de sobrecarga de calcio intracelular asociada con la necrosis con bandas de contracción. Asimismo, se observó aumento de la expresión de sarcolipina ventricular y disminución de la expresión de la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), cuya actividad es regulada por la sarcolipina. A su vez, la sarcolipina parece estar involucrada en la fisiopatología de la MT. La evaluación histológica también permitió observar la acumulación de lípidos en el miocardio de los pacientes con MT y su asociación con la disminución del nivel de apolipoproteína B.

Algunos pacientes con MT presentan vasoespasmo coronario durante la realización de la prueba de provocación. Este mecanismo se propuso para explicar la fisiopatología de la enfermedad, que podría estar causada por la rotura de la placa, sin obstrucción coronaria. No obstante, la alteración de la motilidad miocárdica no siempre coincide con la distribución de las lesiones coronarias. Otros autores propusieron que la MT se relaciona con trastornos de la microcirculación, aunque éstos también se consideraron un cuadro secundario ante la afectación de la motilidad miocárdica. Finalmente, se propuso que la MT aparece como consecuencia del déficit de estrógenos; en coincidencia, las mujeres posmenopáusicas presentan

una frecuencia más elevada de la enfermedad en comparación con otros grupos.

Conclusión

La MT es una enfermedad cuyas características no se comprenden en su totalidad hasta el momento. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer mejor los mecanismos patogénicos subyacentes a su aparición y definir la mejor estrategia terapéutica a aplicar en los pacientes que la presentan.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/147682

4 - Repercusión de la Apnea Obstructiva del Sueño y de la Terapia de Presión Positiva Continua en las Vías Aéreas sobre los Resultados de Pacientes con Fibrilación Auricular: Resultados del Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)

Holmqvist F, Guan N, Gersh BJ y colaboradores

Duke Clinical Research Institute, Durham; Mayo Clinic College of Medicine, Rochester y otros centros participantes; EE.UU.

[Impact of Obstructive Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)]

American Heart Journal 169(5): 647-654, May 2015

Los pacientes con fibrilación auricular y apnea obstructiva del sueño presentan más síntomas y una mayor tasa de hospitalización que aquellos con fibrilación auricular, sin apnea. No obstante, las tasas de mortalidad y de eventos cardiovasculares graves parecen ser similares en ambos grupos.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un factor de riesgo independiente para el incremento de la morbilidad cardiovascular. Los pacientes con AOS tienen mayor prevalencia de fibrilación auricular (FA) que aquellos que no presentan este trastorno, y mayor probabilidad de tener una FA de comienzo reciente, independientemente de la presencia de obesidad. Además, la AOS se asocia con mayor riesgo de FA luego de una cirugía de *bypass* coronario, así como con una tasa más alta de recurrencias de la FA luego de la cardioversión o de la ablación por catéter.

Aún no queda claro si los pacientes que presentan FA y AOS experimentan mayor progresión de la FA o resultados más desfavorables en comparación con aquellos que no tienen AOS. Si bien la información preliminar ha señalado que la terapia con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP [*continuous positive airway pressure*]) estaría asociada con una tasa más baja de recurrencia de la FA luego de la cardioversión, se desconoce el efecto real de la terapia con CPAP sobre los resultados de los pacientes con FA.

Por lo tanto, los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes: en primer lugar, definir la

frecuencia de AOS en una cohorte de pacientes con FA; segundo, determinar si la AOS se asocia con resultados desfavorables en la FA; tercero, establecer si la AOS se asocia con progresión de la FA y, por último, definir si la terapia con CPAP ejerce algún efecto sobre los resultados en los pacientes con FA y AOS.

Métodos

La información para el estudio se extrajo de un registro nacional de pacientes con FA de los EE.UU., el *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)*. Los datos incluyeron características demográficas, historia clínica previa, tipo de FA e intervenciones anteriores, terapia antitrombótica al momento del estudio, signos vitales, estudios de laboratorio y hallazgos electrocardiográficos y ecográficos. Asimismo, se registró la prevalencia de AOS al inicio, así como la tasa de uso de la terapia con CPAP.

La cohorte en estudio se analizó durante 2 años. La población basal incluyó a 10 132 pacientes incorporados entre junio de 2010 y agosto de 2011. La asociación entre AOS y los resultados cardiovasculares graves se analizó mediante un modelo de regresión logística jerárquico y un modelo de regresión de fragilidad de Cox. Los resultados cardiovasculares graves incluyeron la mortalidad por cualquier causa; un factor compuesto por un primer evento de mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular/embolismo del sistema nervioso no central, ataque isquémico transitorio o infarto de miocardio, y la primera hemorragia grave.

Resultados

De los 10 132 pacientes incorporados en el ORBIT-AF, el 18% ($n = 1\ 841$) presentaba AOS al inicio. En cuanto a las características basales, en comparación con aquellos que no tenían AOS al inicio, los pacientes que sí la presentaban fueron más jóvenes, en su mayoría hombres y tuvieron mayor número de comorbilidades (insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia). Además, los participantes con AOS tuvieron mayor probabilidad de ser tabaquistas y de presentar mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El peso corporal de los pacientes con AOS fue mayor que el de aquellos sin este trastorno; asimismo, los primeros tuvieron una aurícula izquierda de mayor tamaño y un valor más elevado de presión arterial diastólica que los segundos. En cuanto a las características basales de la FA, los pacientes con AOS tuvieron más síntomas (22% frente a 16% con síntomas graves o que generan incapacidad; $p < 0.0001$) y, consecuentemente, recibían más cantidad de fármacos antiarrítmicos (35% frente a 31%; $p = 0.0037$) que aquellos sin AOS.

De acuerdo con la información analizada, los pacientes con AOS tuvieron mayor riesgo de

hospitalización durante los 2 años de seguimiento, en comparación con aquellos sin AOS (43 frente a 35 eventos/100 pacientes-año; hazard ratio [HR] ajustado: 1.12; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.03-1.22; $p = 0.0078$). Por el contrario, el riesgo de mortalidad (HR: 0.94; IC 95%: 0.77-1.15; $p = 0.54$) y el factor compuesto por mortalidad, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (HR: 1.07; IC 95%: 0.85-1.34; $p = 0.57$), así como el riesgo de hemorragia grave (HR: 1.18; IC 95%: 0.96-1.46; $p = 0.11$) fueron similares en ambos grupos. Durante el período de seguimiento, la FA progresó en 221 (18% de los sujetos con FA basal no permanente) de los pacientes con AOS y en 984 (18%) de los pacientes sin AOS (HR: 1.06; IC 95%: 0.89-1.28; $p = 0.51$).

Del total de pacientes que presentaban AOS, 1 067 (58%) se encontraban en tratamiento con CPAP. Los participantes que recibían esta terapia eran más jóvenes y tenían un índice de masa corporal más alto que aquellos no tratados. Además, los primeros mostraron mayor prevalencia de diabetes que los segundos, aunque menor prevalencia de valvulopatías. En los pacientes con AOS, tanto en el análisis ajustado como en el no ajustado, no se observaron diferencias significativas en el riesgo entre pacientes tratados y no tratados con CPAP. La única excepción fue una menor proporción de pacientes tratados con CPAP en los que se observó progresión de la FA, en comparación con aquellos que no recibían CPAP (HR: 0.66; IC 95%: 0.46-0.94; $p = 0.021$).

Discusión

En el presente estudio, casi 1 de cada 5 pacientes con FA tenía diagnóstico de AOS. Los pacientes con AOS presentaron un peor estado funcional y riesgo de hospitalización ligeramente más elevado que aquellos sin AOS, aunque con tasas similares de mortalidad, progresión de la FA y eventos cardiovasculares graves. No se observaron diferencias significativas en las tasas de hospitalización o en los resultados cardiovasculares en pacientes con AOS tratados con CPAP y aquellos que no recibían esta terapia; no obstante, la progresión de la FA resultó ser menos frecuente en los pacientes tratados con CPAP.

La proporción de pacientes con diagnóstico de AOS (18%) en la población con FA del presente estudio fue considerablemente inferior a lo informado en la bibliografía. Este hecho puede tener relación con que los participantes del ORBIT-AF habían obtenido previamente el diagnóstico de AOS; la verdadera prevalencia podría ser mayor si los pacientes hubieran sido estudiados con criterios estandarizados o polisomnografía de rutina. De todos modos, también es posible que la prevalencia obtenida en esta cohorte sea el reflejo de lo que ocurre en una población no seleccionada de pacientes con FA de la comunidad.

Es sabido que los pacientes con FA tienen mayor riesgo de AOS y viceversa. Si bien ambas enfermedades tienen varios factores de riesgo en común, la AOS es



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

un importante factor predictivo para la FA de comienzo reciente, independientemente de otras comorbilidades, como la obesidad. Asimismo, la AOS ha sido asociada con FA más recurrente y sintomática. En el presente estudio, los pacientes con AOS tenían más síntomas y mayor número de antecedentes de cardioversión y ablación por catéter; también recibían fármacos antiarrítmicos con mayor frecuencia.


Por otra parte, los pacientes con FA y AOS obtuvieron mayor riesgo de hospitalización en comparación con aquellos sin AOS. Sin embargo, las tasas de mortalidad, de eventos cardiovasculares graves y de hemorragias graves fueron similares en ambos grupos. Estos resultados plantean dudas sobre la posibilidad de que exista un efecto causal directo entre la AOS y la enfermedad cardiovascular.

La terapia con CPAP es el tratamiento más común para la AOS moderada a grave. Aunque varios estudios de observación han indicado que esta terapia podría ser eficaz para reducir la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con AOS, el efecto observado en estudios prospectivos y aleatorizados ha sido de escasa magnitud. En el presente trabajo, en una proporción ligeramente inferior de pacientes con AOS tratados con CPAP se observó la progresión de la FA. No obstante, no se hallaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad y de eventos cardiovasculares graves entre pacientes con AOS tratados con CPAP y aquellos que no recibían esta terapia.

En definitiva, la frecuencia de AOS hallada en esta cohorte enfatizó la importancia de investigar la presencia de esta enfermedad en pacientes con FA. Una vez identificada la FA, se debe tener presente el papel potencial de la CPAP como forma de prevenir su progresión.

Conclusión

En el presente estudio, casi 1 de cada 5 pacientes con FA tenían diagnóstico de AOS. Los pacientes con AOS presentaron peor estado funcional y mayor riesgo de hospitalización que aquellos sin AOS, pero con tasas similares de mortalidad, eventos cardiovasculares graves y progresión de la FA. Por último, se destaca que la terapia con CPAP en pacientes con AOS parece atenuar la tasa de progresión de la FA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147687

5 - Asociación de las Características de las Placas no Causales de la Lesión con el Fenómeno de Enlentecimiento Transitorio del Flujo durante la Intervención Coronaria Percutánea

Miura K, Kato M, Sasaki S y colaboradores
Hiroshima City Hospital, Hiroshima, Japón

[Association of Nonculprit Plaque Characteristics with Transient Slow Flow Phenomenon during Percutaneous Coronary Intervention]

International Journal of Cardiology 181:108-113, Feb 2015

La evaluación con tomografía computarizada con detectores múltiples de las características de la placa en las lesiones causales y no responsables puede ser útil para la predicción del enlentecimiento del flujo durante la intervención coronaria percutánea.

Durante la intervención coronaria percutánea (ICP) puede hallarse enlentecimiento del flujo coronario (EFC), que se asocia con resultados clínicos desfavorables, internaciones prolongadas y aumento de la mortalidad. Este fenómeno se observa en el 12% a 45% de los casos y es más frecuente en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

Previamente, se documentó que los pacientes con SCA tienen alto riesgo de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias remotas. Estos datos indican que la aterosclerosis es parte de un proceso pancoronario. La inestabilidad de las placas refleja factores vasculares locales pero, además, factores panvasculares, con potencial para desestabilizar las placas ateroscleróticas en las zonas que no son responsables de la lesión. El incremento en los niveles de marcadores inflamatorios en personas con EFC demuestra que no sólo se debe a factores locales, como las características de las placas, sino también a factores panvasculares, como la inflamación arterial coronaria.

La hipótesis de los autores del presente estudio fue que los factores panvasculares asociados con el EFC pueden tener alguna influencia sobre las características de las placas en las zonas que no son causales de la lesión. La tomografía computarizada con detectores múltiples (TCDM) permite la evaluación, no sólo de las lesiones causales, sino también de todo el árbol coronario, aunque la relación entre las características de la placa de las zonas no responsables de la lesión con el EFC aún se desconoce.

El objetivo de la presente investigación fue determinar la asociación entre las características de la placa de las zonas no responsables de la lesión y la aparición de EFC durante la ICP en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Métodos

El diseño del estudio fue retrospectivo, realizado en un único centro de Hiroshima, Japón, e incluyó a 378 personas con SCASEST sometidos a ICP entre abril de 2010 y abril de 2013.

Se realizó TCDM en 229 sujetos; luego de exclusiones sucesivas, la muestra final estuvo compuesta por 180 personas (141 hombres, con una media de edad de 70 ± 10 años). En el centro donde se realizó el estudio, la TCDM se emplea de rutina para evaluar las características de la placa de las lesiones responsables antes de la ICP en personas con enfermedad coronaria y síntomas de angina de pecho o resultados positivos en la prueba de estrés; también, para examinar las arterias coronarias, la aorta, las arterias pulmonares y las estructuras intratorácicas adyacentes en pacientes con dolor torácico agudo.

Los criterios de exclusión para la realización de TCDM fueron la presencia de arritmias cardíacas, las contraindicaciones para la administración de medio de contraste yodado, el deterioro en la función renal, la inestabilidad hemodinámica y los síntomas isquémicos en curso.

Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con aspirina y clopidogrel antes de la intervención y se suministró un bolo de heparina no fraccionada por vía intravenosa para mantener un tiempo de coagulación activado superior a 250 s durante la ICP.

La angiografía coronaria se realizó según técnicas estándar y el estrechamiento de los vasos se midió mediante angiografía coronaria cuantitativa. La estenosis obstructiva se definió como el estrechamiento en el diámetro luminal superior al 50% en comparación con el diámetro del vaso de referencia. La estenosis coronaria obstructiva única se identificó como la lesión responsable. Se consideraron lesiones no responsables a aquellas que no fueron tratadas, con más de un 50% de estenosis por diámetro. Tanto las lesiones responsables como aquellas no responsables se identificaron según los cambios electrocardiográficos y la evaluación angiográfica. El EFC se definió por un flujo coronario con un grado 0-2 en la clasificación TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), elevación del segmento ST durante el procedimiento, excepto para la disección, espasmo, trombo o estenosis residual.

Los principales criterios clínicos de valoración fueron los eventos cardíacos adversos graves, como muerte, infarto de miocardio o necesidad de repetir la revascularización.

Los resultados se presentaron como media \pm desviación estándar y mediana con los percentiles 25 a 75.

El análisis univariado se realizó mediante la prueba de la *t* de Student y los datos categóricos se compararon contra la distribución de chi al cuadrado. Las variables clínicas se ingresaron en un modelo de regresión logística multivariada de EFC para determinar los efectos independientes y se calcularon los *odds ratios* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se documentó EFC en 43 de 180 pacientes (23.8%); éstos fueron más jóvenes ($p = 0.007$), tuvieron una tasa

inferior de intervenciones previas ($p = 0.03$) y niveles séricos más elevados de proteína C-reactiva ($p = 0.04$) en comparación con los sujetos que no presentaron EFC.

El uso de fármacos como estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina no difirió entre ambos grupos.

En la TCDM se observó que, en los casos de EFC, las lesiones responsables fueron más grandes y se asociaron de manera positiva con remodelación. La prevalencia de remodelamiento positivo, de placas de baja atenuación y del signo del servilletero fue significativamente superior en el grupo de EFC con respecto al que no lo presentó (86.1% contra 39.4%, 81.4% contra 18.3% y 65.1% contra 16.1%, en orden respectivo; $p < 0.001$).

Se identificaron 147 placas no responsables de la lesión, de las cuales 49 correspondieron a 43 personas con EFC y 98, a 137 sin EFC. En 43 casos (29%) se detectaron placas no responsables de la lesión en la misma arteria coronaria de la placa que causó la lesión. El número de placas por paciente fue significativamente superior en las personas con EFC.

También, en las lesiones no responsables, la prevalencia de remodelamiento positivo, de placas de baja atenuación y del signo del servilletero fue superior en los pacientes con EFC en comparación con aquellos sin éste (58.1% contra 14.6%, 45.2% contra 6.6% y 14.3% contra 4.9%, respectivamente; $p < 0.001$ para los dos primeros y $p < 0.04$ para el último).

En el análisis multivariado, las placas de baja atenuación (OR: 12.8; IC 95%: 3.7-54.7; $p < 0.001$) y el signo del servilletero (OR: 5.1; IC 95%: 1.3-25.3; $p = 0.03$), en las lesiones responsables, y el remodelamiento positivo (OR: 4.7; IC 95%: 1.1-22.2), en las lesiones no responsables, se asociaron de manera independiente con el EFC.

Se contó con datos de seguimiento para 180 individuos: 3 de ellos necesitaron revascularización (1 con EFC y 2 sin éste). La tasa de eventos adversos cardíacos graves a los 90 días no difirió entre los grupos, de modo significativo (2.33% contra 1.46%; $p = 0.70$).

Discusión

Comentan los autores que los resultados del presente estudio demostraron que las características de la placa de las zonas no responsables de la lesión se asociaron con la aparición de EFC en las lesiones causales.

El EFC se relacionó con infarto de miocardio luego del procedimiento y resultados clínicos desfavorables, aunque en este estudio no hubo diferencias entre los grupos en los eventos adversos cardíacos graves.

El mecanismo del EFC se consideró multifactorial, pero no se dilucidó completamente. La causa principal del EFC fue la embolización distal de los componentes de la placa o del trombo a partir del sitio de la lesión.

En diversos estudios se documentó una relación entre las características de la placa de las lesiones

responsables y el EFC. En la presente investigación se observaron más placas no responsables de la lesión en las personas con EFC, con mayor volumen y mayor frecuencia de remodelamiento positivo.

Estos hallazgos indicaron que la progresión de la placa puede producirse de modo multifocal y que los factores de exacerbación, como el estrés oxidativo, pueden estar presentes y afectar tanto a las lesiones causales como a aquellas no responsables. La remodelación positiva, la baja atenuación de la placa y el signo del servilletero en las lesiones no responsables se observaron con mayor frecuencia en las personas con EFC, aunque sólo la primera se asoció de manera independiente con el EFC en el análisis multivariado.

En las lesiones causales, el signo del servilletero y la baja atenuación de la placa fueron factores asociados de manera independiente con el EFC y las características de la placa relacionadas con este trastorno fueron diferentes entre las lesiones causales y las no responsables.

Conclusión

Es posible que la aterosclerosis coronaria en las lesiones no responsables corresponda a estadios iniciales antes del estrechamiento del vaso, en tanto que el remodelamiento positivo constituye un factor importante asociado con la inflamación coronaria.

Para las lesiones responsables, la baja atenuación de la placa y el signo del servilletero pueden indicar un estadio más avanzado de aterosclerosis, mientras que estas características pueden ser factores determinantes del EFC.

En conclusión, las características de las placas en las lesiones no responsables, como el remodelamiento positivo, se observaron más frecuentemente en los pacientes con EFC con respecto a aquellos que no presentaron este trastorno. La evaluación con TCDM de las características de la placa en las lesiones causales y no responsables puede ser útil para la predicción del EFC.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147684



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

6 - Recidiva a Largo Plazo y Mortalidad Posterior al Infarto de Miocardio

Nedkoff L, Atkins E, Hung J y colaboradores

Heart, Lung & Circulation 24(5):442-449, May 2015

La enfermedad coronaria contribuye de manera considerable en la morbimortalidad en la población general y, pese a que en las últimas décadas ha habido avances importantes en la supervivencia a corto y a largo plazo luego del infarto agudo de miocardio (IAM), el riesgo de recidiva de estos eventos y de la mortalidad sigue siendo alto. Se ha comprobado que hay diferencias entre los sexos en cuanto a la supervivencia, puesto que se informó que las tasas de mortalidad a corto plazo son mayores en las mujeres, pero no existe información suficiente sobre los resultados a largo plazo. Si bien inicialmente se sugirió que la causa de estas diferencias sería la edad y la prevalencia de comorbilidades, en informes recientes se señaló que también hay discrepancia entre los sexos cuando el IAM se produce en personas jóvenes.

El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto del sexo según la edad, sobre la recidiva y la mortalidad a largo plazo luego del IAM, en individuos que sobreviven a este evento, en un contexto poblacional.

La información provino de varios registros de pacientes de Australia Occidental, incluidos hospitales y registros de defunción. En la ciudad de Perth, la mayor parte del cuidado de los cuadros coronarios agudos y todos los procedimientos invasivos de revascularización se llevan a cabo en hospitales de atención terciaria, públicos o privados. La base de datos utilizada contiene información de todos los pacientes internados o fallecidos por enfermedad cardiovascular durante casi 25 años. La información demográfica, el diagnóstico principal al momento del alta, diversos campos adicionales de diagnóstico (20) y los procedimientos realizados durante la internación fueron algunas de las variables incluidas. En pacientes con IAM, también se contó con la información sobre los fármacos prescritos.

Para el presente análisis se recabó información, entre 2003 y 2009, sobre pacientes internados por IAM, que se clasificó como evento nuevo si no había información sobre internaciones previas por síndrome coronario agudo en los 16 años previos a ese evento. Los pacientes de 35 a 84 años que sobrevivieron > 30 días luego de este evento fueron incluidos en la presente cohorte. También se registró la presencia de distintas comorbilidades en los 16 años previos a la internación: hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica e insuficiencia renal crónica. Se consideró que había antecedentes de enfermedad coronaria en los pacientes que habían

sido internados previamente por angina estable u otros cuadros similares. Se registró el procedimiento de revascularización llevado a cabo y los fármacos indicados al momento del alta (antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], bloqueantes del receptor de angiotensina II [BRA], hipolipemiantes, betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio). El tiempo mínimo y máximo de seguimiento de los pacientes fue de 18 meses y 8.5 años, respectivamente.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de chi al cuadrado, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, el modelo de regresión de Cox y modelos multivariados; se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Se identificaron 12 420 individuos que sobrevivieron a un IAM (clasificado como evento nuevo). La media del tiempo de seguimiento fue de 4.05 ± 2.2 años. El 71.2% eran hombres. La media de edad, en hombres y en mujeres con este evento, fue de 61.7 ± 11.9 años y 67.4 ± 12.1 años, respectivamente. El 28.6% de los hombres y el 50.6% de las mujeres tenían entre 70 y 84 años. Entre las mujeres, fue mayor la proporción de nativos, especialmente en el grupo de entre 35 y 84 años (19.8%, en comparación con 9.3% de los hombres). En los tres grupos etarios, la prevalencia de hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca fue mayor en las mujeres. En el presente análisis se incluyeron 5763 pacientes internados en hospitales de atención terciaria durante más de un día y en los que se contó con información sobre las indicaciones farmacológicas al momento del alta. Se observó que significativamente menos mujeres recibieron estatinas u otros fármacos para la reducción del nivel de lípidos, aspirina, IECA, BRA o betabloqueantes, en comparación con los hombres.

El riesgo de recidiva de IAM a los 8 años fue significativamente mayor en las mujeres (14.9% contra 11.6% en hombres, $p = 0.04$), sin diferencias significativas en ninguno de los grupos etarios específicamente evaluados, si bien la tasa fue 4% mayor en las mujeres de 55 a 69 años en comparación con los hombres de la misma edad. Se halló mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en las mujeres (17.6% contra 9.7%, respecto de los hombres, $p < 0.0001$), con significativamente mayor riesgo de mortalidad cardiovascular no ajustada en las mujeres de 35 a 54 años ($p = 0.003$), en comparación con los hombres de ese mismo grupo etario. Este hallazgo se replicó en los pacientes de mayor edad, pero las diferencias fueron menores y no tuvieron significación estadística. La proporción de muertes que se atribuyó a causas cardiovasculares fue similar entre los hombres y las mujeres en todos los grupos etarios (45.0% contra 44.7%, 36.8% contra 37.2% y 48.2% contra 46.0%, respectivamente, a los 35 a 54, 55 a 69 y 70 a 84 años, en ese orden).

En el análisis multivariado se detectó que el *hazard ratio* (HR) de recidiva de IAM, entre mujeres y hombres, fue < 1 , con una diferencia significativa en el grupo de 35 a 54 años (HR: 0.66; intervalo de confianza del [IC 95%]: 0.47 a 0.94); esta diferencia se mantuvo durante el seguimiento a los 2 años. En el modelo ajustado no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la mortalidad cardiovascular, pero se halló una tendencia a mayores tasas en las mujeres de 35 a 54 años (HR: 2.08; IC 95%: 1.26 a 3.42), que se redujeron al ajustar el modelo por comorbilidades y factores demográficos (HR: 1.28; IC 95%: 0.77 a 2.15). En los grupos de 35 a 54 y de 55 a 69 años, los principales factores responsables de atenuar las tasas de mortalidad ajustada por edad fueron la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y la etnia (en individuos nativos).

El presente estudio reveló que en los individuos que sobreviven a la fase aguda del primer IAM, el riesgo de recidiva de este evento y de mortalidad cardiovascular, no ajustados, es mayor en mujeres en comparación con los hombres, incluso hasta 8 años luego del evento. Se observó mayor riesgo de recidiva en las mujeres de 55 a 69 años, en tanto que el riesgo de mortalidad cardiovascular fue mayor en todos los grupos etarios evaluados. Estas diferencias se atenuaron en el ajuste multivariado, mientras que el riesgo de recidiva dejó de ser significativamente diferente entre hombres y mujeres, lo que indicó el impacto de la presencia de factores de riesgo cardiovascular y distintas comorbilidades sobre los resultados a largo plazo. En las mujeres de 35 a 54 años, el riesgo absoluto de mortalidad cardiovascular fue mayor en comparación con los hombres, pero esta diferencia no fue significativa luego del ajuste multivariado. Algunos factores del ajuste que explicaron la atenuación del riesgo fueron la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica, además de ser nativos.

Los autores concluyeron que, en mujeres de todas las edades, el riesgo cardiovascular a largo plazo es mayor luego del IAM, en comparación con los hombres, por lo que la prevención secundaria es fundamental y se deben tomar medidas para reducir el impacto de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147678

7 - Utilidad de los Biomarcadores para la Predicción de Eventos Secundarios en Pacientes con Enfermedad Coronaria Estable

Beatty AL, Ku IA, Whooley MA y colaboradores

Journal of the American Heart Association 4(7):e001646, Jul 2015

Debido a los avances terapéuticos, la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria (EC) que han tenido síndrome coronario agudo ha mejorado

considerablemente; en este contexto, la prevención secundaria asume un papel decisivo. Sin embargo, se suele prestar poca atención a la predicción del riesgo de nuevos eventos coronarios, porque los pacientes con EC estable suelen recibir tratamiento intensivo con agentes hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, independientemente de la gravedad de la enfermedad. No obstante, con el número creciente de opciones terapéuticas y de procedimientos de revascularización, la identificación del riesgo es fundamental, ya que de esta forma parece posible optimizar el pronóstico de cada enfermo en particular.

Casi todos los modelos de riesgo cardiovascular intentan predecir eventos coronarios y la evolución luego del síndrome coronario agudo. En estos modelos, la edad, el sexo, el tabaquismo, la hipertensión arterial, los niveles séricos de colesterol y la diabetes son los factores de riesgo que merecen mayor atención. No obstante, se ha observado que los factores de riesgo de EC pueden no ser útiles para predecir nuevos eventos cardiovasculares, porque el tratamiento intensivo se asocia con mejoras importantes del perfil de riesgo basal. En este contexto, en presencia de EC clínica, los marcadores de daño orgánico terminal podrían ser de mayor utilidad que los factores tradicionales de riesgo. Sin duda, señalan los autores, se requieren modelos distintos para la predicción del riesgo de nuevos eventos en los pacientes con EC estable.

El agregado de factores de riesgo no convencionales y la combinación de distintos factores con parámetros objetivos (gravedad de los síntomas, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y variables bioquímicas) podrían ser alternativas aptas en este escenario. A diferencia de los modelos de predicción del riesgo cardiovascular, por ejemplo el *Framingham Risk Score*, los pocos modelos existentes en prevención secundaria no han sido incorporados, de rutina, en la práctica diaria, por su complejidad y la falta de validación externa.

En el presente estudio se evaluó la utilidad de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular y de biomarcadores novedosos en la predicción del riesgo de nuevos eventos coronarios a los 5 años.

El *Heart and Soul Study* fue una investigación prospectiva originalmente destinada a analizar la influencia de diversos factores psicosociales en el pronóstico de los pacientes con EC estable. En el estudio se incluyeron enfermos con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) o procedimientos de revascularización coronaria, estenosis angiográfica del 50% o mayor en al menos una arteria coronaria e isquemia inducida por el ejercicio en el electrocardiograma de esfuerzo o en los estudios de perfusión miocárdica. Entre 2000 y 2002 se incluyeron 912 pacientes para quienes se dispuso de toda la información necesaria (cohorte de derivación).

Los marcadores de riesgo seleccionados fueron la edad, el sexo, el tabaquismo al momento del estudio,

la utilización de fármacos, el antecedente de IAM e insuficiencia cardíaca, la diabetes, la hipertensión arterial, el índice de masa corporal, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía, la actividad física, la adhesión a la terapia, el índice de filtrado glomerular, los niveles de albúmina y creatinina en orina de 24 horas (cociente albúmina/creatinina [CAC]), los niveles séricos de colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad y la concentración de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), de péptido natriurético cerebral amino terminal y la troponina T cardíaca ultrasensible (NT-proBNP [*N-terminal pro-type brain natriuretic peptide*] y hs-cTnT [*high-sensitivity cardiac troponin T*], respectivamente). La variable combinada de evolución fue el período hasta el IAM no fatal, el accidente cerebrovascular y la mortalidad por causas cardiovasculares.

La cohorte de validación externa estuvo integrada por 2 876 participantes del estudio PEACE, que analizó 8 290 enfermos con EC estable y fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40%. Para los 2 876 participantes se dispuso de información acerca de los niveles de NT-proBNP y hs-cTnT, el CAC y el tabaquismo.

Para la estratificación del riesgo se crearon modelos proporcionales de Cox con 4 a 11 factores de riesgo y sus posibles interacciones (índice C de Harrell). Las variables continuas sin distribución normal se transformaron en logaritmos. El mejor modelo de 4 variables se seleccionó a partir del índice C con validación transversal (CVCI [*cross-validated C-index*]). De hecho, el agregado de variables adicionales no mejoró, de manera importante, el índice C o la calibración. La calibración se valoró mediante la comparación visual del riesgo observado y el estimado a los 5 años, con curvas de Kaplan-Meier. Se calcularon los *hazard ratios* (HR) estandarizados y los CVCI y la reclasificación neta para cada una de las variables, agregada al modelo basal con las otras tres mediciones. La mejoría neta en la reclasificación permitió comparar el modelo creado en la presente ocasión con el modelo de *Framingham* para la predicción de eventos cardiovasculares secundarios en sujetos con EC estable.

Los 912 pacientes de la cohorte de derivación del *Heart and Soul Study* contribuyeron con 5 979 personas/años, con una media de 6.6 años de seguimiento. Los 2 876 participantes de la cohorte de validación del PEACE contribuyeron con 13 806 personas/años, con 4.8 años de seguimiento en promedio. En comparación con la cohorte de derivación, la cohorte de validación fue más saludable y presentó índices anuales más bajos de eventos cardiovasculares.

Luego del rastreo para el CVCI, el modelo final seleccionado a partir de la cohorte de derivación, el modelo del *Heart and Soul* incluyó, por orden de importancia, los niveles de NT-proBNP y hs-cTnT, el CAC y el tabaquismo al momento del estudio. Los modelos que incluyeron hasta 7 variables sólo mejoraron levemente el poder de discriminación y

aquellos con más de 7 parámetros predijeron peor la evolución. El modelo de predicción de 4 variables del *Heart and Soul* tuvo un CVCI de 0.73 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.69 a 0.76). Según destacan los autores, los factores tradicionales de riesgo cardiovascular no aparecieron en los modelos asociados con la mejor capacidad de predicción. En el análisis de sensibilidad, el agregado de los fármacos utilizados al inicio no mejoró la capacidad de predicción del modelo.

La incidencia de eventos a los 5 años fue similar a la anticipada con el modelo de predicción en la cohorte de derivación, con un ajuste aceptable. En la cohorte de validación, el índice C fue de 0.65 (IC 95%: 0.61 a 0.68), con un valor de p para el ajuste de 0.13; la pendiente de calibración fue de 0.85.

Los HR estandarizados para los 4 parámetros predictivos en el modelo del *Heart and Soul* mostraron que el NT-proBNP fue el marcador con mayor capacidad de predicción; le siguieron en importancia los niveles de la hs-cTnT y el CAC. El modelo en el cual se incorporó, además, la PCRus, no se asoció con mejor predicción de eventos cardiovasculares, al efectuar el ajuste según los niveles de NT-proBNP y hs-cTnT, el CAC y el tabaquismo (HR: 1.11 por cada desviación estándar de incremento; IC 95%: 0.97 a 1.27; p = 0.15). Los HR de todos los biomarcadores fueron más débiles en la cohorte de validación, en comparación con los de la cohorte de derivación.

En el modelo *Framingham* de eventos secundarios se incluye la edad, la diabetes y el cociente entre el colesterol total y el HDLc en los hombres y otras 2 variables adicionales en las mujeres: presión arterial sistólica y tabaquismo. Se constató una mejoría significativa del índice C entre este modelo y el modelo del *Heart and Soul* en ambas cohortes. En la cohorte de derivación, el CVCI mejoró de 0.61 (IC 95%: 0.55 a 0.64) a 0.73 (IC 95%: 0.69 a 0.76), con una mejoría absoluta de 0.12 (IC 95%: 0.08 a 0.19; p < 0.001). En la cohorte de validación, el índice C mejoró de 0.57 (IC 95%: 0.52 a 0.61) a 0.65 (IC 95%: 0.61 a 0.68), con una mejoría absoluta de 0.08 (IC 95%: 0.04 a 0.13; p = 0.001). En comparación con el modelo de predicción de eventos secundarios del *Framingham*, el modelo del *Heart and Soul* se asoció con una mejoría neta de reclasificación de 0.47 (IC 95%: 0.25 a 0.73), con una reclasificación de 0.21 (IC 95%: 0.12 a 0.34) en los casos y de 0.26 (IC 95%: 0.01 a 0.46) en el resto de los pacientes. En la cohorte de validación, el modelo del *Heart and Soul* se asoció con una mejoría neta de reclasificación de 0.18 (IC 95%: 0.01 a 0.4; casos: 0.10 [0.01 a 0.34]; no casos: 0.08 [-0.06 a 0.32]), en comparación con el modelo de *Framingham*.

En el presente estudio se analizaron factores tradicionales y novedosos de riesgo para la predicción de eventos cardiovasculares secundarios a los 5 años, con el objetivo de crear un modelo útil para estratificar el riesgo de los pacientes con EC crónica estable. El modelo del *Heart and Soul*, en el cual se incorporan 3 marcadores bioquímicos y el tabaquismo, se asoció con discriminación y calibración apropiadas en la cohorte de

derivación y con un rendimiento aceptable en la cohorte de validación externa. Este modelo, además, generó una mejoría significativa de la reclasificación y puso de manifiesto que la evolución de los pacientes con EC estable es sumamente variable.

En este nuevo modelo, sólo uno de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular –el tabaquismo– predijo el riesgo de eventos coronarios secundarios. Los hallazgos en conjunto indicaron que los factores que predicen un primer evento cardiovascular difieren de aquellos que anticipan la recurrencia de eventos, probablemente porque los pacientes que han tenido estos episodios suelen recibir tratamiento farmacológico intensivo.

En conclusión, en el presente estudio los autores crearon y validaron un modelo simple, con 4 variables, para la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes con EC estable. La inclusión de nuevos factores de riesgo podría ser particularmente útil para predecir la evolución y optimizar la prevención en estos enfermos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147680

8 - Análisis de las Referencias Médicas, Específicamente Cardiovasculares, en las Obras Literarias de Dante Alighieri

Riva MA, Cambioli L, Cesana G y colaboradores

International Journal of Cardiology 181:317-319, Feb 2015

En 2015 se cumplen 750 años del nacimiento del poeta italiano Dante Alighieri (1265-1321) y, con motivo de este aniversario, este artículo analiza las referencias médicas de su trabajo, especialmente las descripciones literarias relativas a los trastornos cardiovasculares.

De los textos de Dante se desprende un considerable nivel de conocimiento médico. En efecto, utiliza un lenguaje técnico para describir las disfunciones médicas y muestra interés en la teoría hipocrática de los 4 humores y en la doctrina galénica de los espíritus. Se desconoce con precisión dónde recibió su educación superior Dante, aunque se estima que concurrió a la Universidad de Bolonia y a La Sorbona de París. En las universidades medievales, los intelectuales, filósofos y médicos con frecuencia tenían una base de aprendizaje común. El galenismo medieval fue parte del patrimonio cultural común y se difundió en textos no médicos y es probable que, en Bolonia y en París, Dante estudiase Anatomía y Fisiología a partir de los escritos de Galeno o Hipócrates o de los filósofos árabes Avicena, Rhazes y Averroes. Su atención por las doctrinas médicas antiguas puede interpretarse como un interés científico general, especialmente por la filosofía de Aristóteles. Al respecto, en los textos de Dante, es frecuente encontrar citas de Alberto el Grande o Magno, uno de los principales comentaristas de las obras de

Aristóteles, que solía intercalar la información sobre éste con datos sobre los escritores médicos árabes y griegos. De ahí se desprende la familiaridad de Dante por las teorías anatómicas y fisiológicas medievales. En el capítulo de los "Paganos virtuosos" en el *Infierno* de Dante cita a Dioscórides, Galeno, Hipócrates, Avicena y Averroes, y en el capítulo "El banquete", al físico y astrónomo árabe Alpetragio, mientras que en La Divina Comedia menciona a médicos medievales famosos, como Taddeo Alderotti, que fue también profesor por más de 30 años en la Universidad de Bolonia. El interés de Dante por la medicina y el arte de curar se manifiesta por su afiliación en 1297 al gremio *Florentine Guild of Physicians and Apothecaries*. Si bien la afiliación de Dante a este gremio se debió a razones políticas, ya que probablemente nunca ejerció la medicina, este hecho indica que su conocimiento sobre medicina y ciencias naturales se consideró suficiente para ser admitido entre los médicos y farmacéuticos de la ciudad.

El conocimiento médico de Dante puede explicar las diversas referencias a las enfermedades y sus tratamientos hallados en sus trabajos. En La Divina Comedia, por ejemplo, pueden encontrarse descripciones de problemas visuales, neurológicos, psiquiátricos y cutáneos. Entre todos los órganos, Dante mostró un interés principal sobre el corazón y el cerebro, y sus conocimientos provienen de los textos de Aristóteles y Galeno. Según estos últimos, el corazón se considera el órgano central del cuerpo humano y el origen de todas las pasiones. Dante se refiere a la sangre como el asiento del alma, y la pérdida ésta, como cita en el poema "La flor", provoca cansancio o fatiga. Algunos autores afirman que Dante demostró un conocimiento preciso sobre el sistema circulatorio al describir la palidez del enamorado debido al flujo de sangre de las venas al corazón, ya que describe metafóricamente al amor, sentimiento que produce que la sangre de todo el cuerpo se dirija al corazón. Dante no realizó una distinción entre venas y arterias, lo cual refleja que el concepto de sangre arterial y venosa no estaba claro en la fisiología humana medieval. El poco conocimiento de Dante sobre la anatomía y fisiología del sistema cardiovascular se demuestra por su descripción del corazón como la fuente del esperma. Las creencias medievales atribuían al semen la capacidad de infundir vida, intelecto y alma en la descendencia, limitando a la parte femenina el papel pasivo de acogida y nutrición de la vida provista por el esperma.

Si bien las bases anatómicas y fisiológicas del sistema cardiovascular que se consideraban en la Edad Media en su mayoría son incorrectas, la descripción del síntoma cardiovascular parece más precisa. En el Purgatorio, Dante hace una descripción de una mujer enferma con ortopnea. También en el *Infierno* se encuentran descripciones de disnea y disnea por ejercicio cuando el poeta romano Virgilio camina en los círculos del Infierno o cuando escala la montaña del Purgatorio. Si bien estos síntomas no son exclusivos de las enfermedades cardiovasculares, su descripción

permite comprender el conocimiento que los autores medievales tenían sobre la disnea y la fatiga física, que podrían ser de origen cardiovascular. Algunos autores encontraron una referencia a la angina de pecho en un párrafo del *Infierno* pronunciado por el conde Ugolino della Gherardesca, aunque los versos podrían corresponder a una metáfora referida a la agonía del conde. Otro personaje, el maestro Adamo, parece tener ascitis atribuida a la hepatopatía alcohólica, aunque pueden considerarse causas cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la pericarditis constrictiva y la enfermedad cardíaca valvular. Dante describe una tendencia a desmayarse en la larga travesía en el Infierno y el Purgatorio hasta llegar a colapsar en el filo de la montaña del Purgatorio. Diversos autores consideran que la pérdida recurrente de la conciencia experimentada por Dante en la obra descrita puede interpretarse como una manifestación de un trastorno neurológico experimentado en la vida real por el poeta, como la epilepsia o la narcolepsia, y otros postulan que la pérdida de conciencia puede ser una manifestación de un síncope emocional. Los biógrafos de Dante consideran que gozaba de buena salud a los 35 años, que fue el momento en el cual escribió el *Infierno*. El síncope emocional, en cambio, es una de las causas más frecuentes de desmayo, que se produce ante desencadenantes tales como el miedo, las situaciones embarazosas o un alto nivel de estrés o trauma. En la obra de Dante, todos los episodios de desmayos pueden explicarse por el síncope emocional, ya que están relacionados con momentos desagradables y estrés emocional. La bibliografía científica informa otros dos factores que contribuyen con los episodios de síncope emocional, como la disminución del volumen de sangre y la vasodilatación, que empeoran los efectos de la hipovolemia sobre la perfusión cerebral. Durante la descripción de la travesía en el Infierno, Dante no tuvo oportunidad de ingerir agua o comer, mientras experimentaba un estrés emocional durante esos 5 días, hasta colapsar en el Purgatorio. Luego de este último colapso, Beatriz lo guía hacia el río Lethe, donde puede beber y recuperarse y no vuelve a experimentar episodios de síncope. Otro factor contribuyente al distrés y los síncope múltiples es la temperatura elevada en la travesía al Infierno. Si bien la información sobre la falta de ingesta de agua, el distrés emocional y las elevadas temperaturas durante la travesía de Dante se da en un contexto poético, a partir de fuentes históricas, se considera que los médicos medievales conocían los efectos deletéreos que producen en el cuerpo humano estos tres factores, incluso el síncope.

Las obras literarias pueden aportar información inesperada sobre el conocimiento médico de la Antigüedad, más que de los libros de medicina de la época. El poeta Dante Alighieri aporta información valiosa sobre la medicina medieval, en particular sobre el corazón, su función y sus trastornos. El análisis de los escritos de Dante confirma el poco conocimiento anatómico y fisiológico sobre el sistema circulatorio

en la Edad Media, probablemente por su dependencia de las teorías de Aristóteles y Galeno. Por el contrario, los trabajos de Dante aportan diversas descripciones sobre síntomas (síncope, ortopnea, disnea con el ejercicio) y signos (ascitis, palidez) que pueden atribuirse a trastornos cardiovasculares. Estas descripciones clínicas tienen más valor si se tiene en cuenta el aprendizaje sobre conceptos médicos durante su educación académica. Los autores concluyen que el 750 aniversario del nacimiento del poeta italiano Dante Alighieri brinda una oportunidad a los historiadores de la cardiología y a los profesionales clínicos para examinar sus trabajos literarios desde un punto de vista cardiovascular.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/147683

9 - Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, Efecto de Clase y Asociación con la Mortalidad en la Insuficiencia Cardíaca

Svanström H, Pasternak B, Melbye M, Hviid A

International Journal of Cardiology 182:90-96, Mar 2015

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) demostró ser una estrategia terapéutica eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), una de las condiciones más comunes, costosas y con mayor compromiso vital halladas en la práctica clínica. En ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se ha demostrado la reducción del 20% a 30% de la mortalidad general, lo que convierte a los IECA en el tratamiento de primera línea en pacientes con IC sintomática y disminución de la fracción de eyección (FE).

En general, el beneficio de los IECA se considera un efecto de clase, lo que permite la utilización de distintos agentes en forma intercambiable; no obstante, tanto la estructura química como las propiedades farmacocinéticas varían, lo que plantea la posibilidad de diferente eficacia. La información basada en la confrontación entre los distintos agentes es escasa y aún no se han realizado ensayos a gran escala que comparen la mortalidad. En ECA controlados con placebo, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y trandolapril han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con IC sistólica; sin embargo, aún no existe información que demuestre la disminución en la mortalidad de los IECA restantes. Un metanálisis amplio, que no incluyó comparaciones frente a frente y fue fuertemente influenciado por ensayos sobre enalapril y captopril, ha demostrado una disminución similar en la mortalidad entre los distintos IECA. A pesar de eso, los estudios de observación sobre la eficacia de los IECA en pacientes con IC han informado resultados conflictivos; por ejemplo, un ensayo canadiense comparó enalapril, ramipril y lisinopril y no demostró diferencias

significativas en la mortalidad, pero un estudio subsiguiente halló mayor mortalidad con enalapril y captopril al compararlos con ramipril.

Actualmente, es improbable que se realicen ensayos clínicos a gran escala que comparen los distintos tipos de IECA; por este motivo, los estudios comparativos y de observación, que emplean información de alta calidad, pueden proveer información clínicamente importante.

El presente estudio de cohortes se llevó a cabo con el objetivo de determinar el riesgo de mortalidad en pacientes con IC sistólica asociada con el uso de enalapril, perindopril y trandolapril en comparación con ramipril, que empleó historias clínicas de pacientes con IC, en Dinamarca.

Las historias clínicas de los pacientes con IC que comenzaron el tratamiento con IECA entre 2003 y 2012 fueron evaluados en forma prospectiva; así se conformó la cohorte del estudio. El criterio principal de valoración fue la muerte general a los 3 años desde el comienzo del tratamiento, en tanto que el criterio secundario de valoración fue la mortalidad por causa cardiovascular. De acuerdo con las características de los pacientes, el sexo, la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), la FE y los antecedentes de enfermedad isquémica se conformaron subgrupos que luego fueron analizados.

Del *Danish Heart Failure Registry*, establecido en 2003, se identificaron los pacientes con IC sistólica de acuerdo con los criterios de la *European Cardiology Society*, que incluyen los síntomas de IC en reposo o con esfuerzo e información objetiva de IC, ya sea FE reducida, disfunción diastólica o respuesta al tratamiento de la IC. Los pacientes con infarto agudo de miocardio con FE reducida, IC limitada al corazón derecho y aquellos con IC secundaria debido a defectos estructurales no corregibles, disfunción valvular, fibrilación auricular o *cor pulmonale* fueron excluidos del estudio.

Los IECA incluidos en este ensayo fueron enalapril, perindopril, ramipril y trandolapril y la información sobre su uso se obtuvo del *Danish National Prescription Registry*. Las fechas de muerte se obtuvieron del *Danish Civil Registration System* y las causas de la mortalidad, del *Danish Register of Causes of Death*.

Los pacientes con IC y FE menor del 40%, con edad mayor de 55 años, que comenzaron el tratamiento con IECA antes de los 60 días desde el diagnóstico, fueron incluidos en el estudio, en tanto que los pacientes trasplantados y aquellos que recibieron IECA durante el año previo fueron excluidos. Para asegurar que la información fuera adecuada, además se solicitó que los pacientes se encuentren registrados en Dinamarca por los últimos 2 años.

Se identificaron 21 077 pacientes con IC sistólica; 14 938 completaron una prescripción para IECA dentro de los 60 días desde el diagnóstico. La cohorte final del estudio estuvo conformada por 7261 pacientes: 1807 utilizaron enalapril, 1064 perindopril, 3270 ramipril y 1150 trandolapril; 7647 individuos fueron excluidos.

En los pacientes que recibieron enalapril se observó menor frecuencia de FE por debajo del 25% al momento del diagnóstico, menos diagnósticos realizados en los departamentos de cardiología, menor prevalencia de miocardiopatía y mayor número de consultas hospitalarias por causas cardíacas durante el último año. Los pacientes tratados con perindopril fueron diagnosticados con menor frecuencia en departamentos de cardiología y usaron con menor frecuencia betabloqueantes en comparación con los sujetos tratados con ramipril. Por otro lado, en los pacientes que utilizaron trandolapril se observó mayor frecuencia de FE menor a 25%, tabaquismo y uso de digoxina, pero menor prevalencia de miocardiopatía, al compararlos con aquellos que recibieron ramipril.

Un total de 1769 (24%) pacientes fue excluido en forma prematura, las causas principales fueron el cambio a otro IECA (1 768 pacientes) y la emigración (un paciente). El tiempo medio de seguimiento fue de 1.5 año, 2.2 años, 1.6 año y 2.0 años para el tratamiento con enalapril, perindopril, ramipril y trandolapril, respectivamente. Un total de 1322 pacientes murió durante el seguimiento; 291 utilizaron enalapril, 212 perindopril, 568 ramipril y 251 trandolapril. No se observaron diferencias significativas en las causas generales de mortalidad ajustada por la clasificación de riesgo al utilizar enalapril, perindopril o trandolapril en comparación con ramipril. En valores absolutos, la diferencia de riesgo fue de 5 muertes cada 1000 personas por año al comparar enalapril con ramipril, 7 muertes en comparación con perindopril, 8 muertes respecto del trandolapril.

Con respecto al criterio secundario de valoración, el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular no difirió significativamente en los usuarios de enalapril, perindopril o trandolapril en comparación con ramipril. Tampoco se observaron diferencias significativas en la mortalidad general en los distintos subgrupos diferenciados por sexo, edad, clasificación de la NYHA, FE ventricular izquierda o antecedente de cardiopatía isquémica.

En el presente estudio de cohortes no se observaron diferencias significativas en la mortalidad general al comparar enalapril, perindopril o trandolapril con el ramipril en pacientes con IC sistólica. Tampoco se verificaron diferencias en la mortalidad cardiovascular, considerada un criterio secundario de valoración, ni en los distintos subgrupos diferenciados según el sexo, la edad, la clasificación de la NYHA, la FE o el antecedente de cardiopatía isquémica.

Los autores plantearon que, a pesar de la información que demostró el beneficio del uso de IECA en la IC, no existen estudios a gran escala que compararon la mortalidad entre cada uno de ellos. Como se mencionó anteriormente, un metanálisis amplio sugirió una reducción en la mortalidad de magnitud similar para los distintos IECA, estudio basado principalmente en 7 ensayos con enalapril y 6 efectuados con ramipril, en tanto que el trandolapril y el perindopril no fueron adecuadamente

representados. Por otro lado, los criterios utilizados para seleccionar a los pacientes fueron disímiles en los distintos estudios.

En distintos ECA, tanto el enalapril, como el ramipril y el trandolapril han demostrado reducir significativamente la mortalidad en pacientes con IC sistólica; no obstante, los dos últimos sólo lo han verificado en pacientes con IC que sobrevivieron a un infarto agudo de miocardio. Por otro lado, si bien el perindopril demostró reducir el riesgo de hospitalización, su efecto sobre la mortalidad general no ha sido documentado.

También, un estudio canadiense de observación halló un aumento del 10% en la mortalidad con enalapril en comparación con ramipril, diferencia que no se demostró al comparar perindopril y ramipril. Sin embargo, el estudio de observación descrito tuvo limitaciones considerables, como la falta de información clínica sobre la IC, incluyendo la FE, lo que implica que la indicación y la gravedad de la IC pudieron haber influido en los resultados.

El presente estudio de observación, el primero de su tipo, evaluó la mortalidad en la IC sistólica estratificada según el uso de diferentes IECA. Debido a la gran cohorte del estudio, se minimizaron las inferencias, excluyendo de esta forma diferencias moderadas en términos de riesgo relativo y absoluto. El presente estudio sirve como complemento para los ECA efectuados en pacientes con disfunción ventricular izquierda después del infarto de miocardio y amplía la información disponible en el contexto de la eficacia clínica real; más aún, permite asumir igual beneficio del ramipril y trandolapril en pacientes con IC sistólica.

Las principales fortalezas del estudio incluyeron, por un lado, la inclusión estricta de nuevos usuarios de IECA con diagnóstico reciente de IC sistólica, por lo que el ensayo se basó en una población bien definida. Por el otro, la utilización de escalas de riesgo, la incorporación de mediciones de la gravedad de la IC, las características demográficas y socioeconómicas y la información de las historias clínicas, entre otras, aportaron datos valiosos sobre la población del estudio. Por último, la gran precisión sobre el uso de IECA aportada por el registro de prescripciones. Sin embargo, el ensayo también tuvo limitaciones, como el menor seguimiento medio en los pacientes tratados con enalapril y ramipril en comparación con aquellos que recibieron perindopril y trandolapril.

Según señalan los autores, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad general asociada con el uso de enalapril, perindopril y trandolapril en comparación con ramipril. Estos hallazgos fueron consistentes en los distintos subgrupos de sexo, edad, clasificación de la NYHA, FE ventricular y antecedente de cardiopatía isquémica; de esta forma, se fomentó el concepto de efecto de clase entre los distintos tipos de IECA en relación con la mortalidad en la IC sistólica.

10 - La Frecuencia Cardíaca como Predictor de Riesgo en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda no Arritmogénica

Lancellotti P, Ancion A, Piérard LA y colaboradores

International Journal of Cardiology 182:426-430, Mar 2015

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un problema frecuente en la práctica clínica, que se encuentra asociado con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria. Las opciones terapéuticas para estos pacientes son limitadas, pero una estratificación adecuada permite seleccionar la estrategia más conveniente. Según la información brindada por estudios previos, se han identificado distintas variables asociadas con mortalidad y morbilidad elevadas; sin embargo, la mayoría de estos estudios se basó en cohortes heterogéneas conformadas por pacientes gravemente enfermos. Aún es escasa la información sobre la influencia de la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes con ICA no arritmogénica; sin embargo, recientemente se ha reconocido como un factor predictor independiente de la expectativa de vida. Dado que la relación entre la frecuencia cardíaca en reposo y la hiperactividad simpática, la aterosclerosis y la vulnerabilidad de las placas de ateroma está bien establecida, se ha convertido en un objetivo terapéutico interesante.

Hoy, un valor elevado de frecuencia cardíaca intrahospitalaria se asocia con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular y, también, con mayor frecuencia de readmisiones por causas cardíacas a los 30 días.

El presente estudio examinó la relación entre la frecuencia cardíaca en reposo, obtenida a las 24 a 36 horas luego de la admisión, y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICA no arritmogénica.

Se evaluaron las historias clínicas digitalizadas de pacientes que habían recibido el diagnóstico de ICA en el CHU de Lieja entre 2010 y 2012. Mil seiscientos once pacientes mayores de 18 años, con sospecha de ICA, vivos después de las 24 a 36 horas posteriores a la admisión, fueron seleccionados en primera instancia. Posteriormente, fueron excluidos 899 pacientes por diferentes causas. Se conformó una cohorte de 712 pacientes con ritmo sinusal luego de las 24 a 36 horas de la admisión.

La frecuencia cardíaca, obtenida mediante electrocardiograma o monitoreo, se definió como el primer registro obtenido luego de las 24 a 36 horas de la admisión. El diagnóstico de ICA se estableció en los pacientes con síntomas y signos característicos, disminución de la fracción de eyección o disfunción diastólica y aumento en los valores de NT-proBNP.

El 46% de los pacientes incluidos en el estudio presentaba hipertensión arterial, el 19% diabetes, el 18% antecedente de infarto agudo de miocardio, el 42% historia de cardiopatía isquémica y el 44% diagnóstico previo de ICA. Del total de la cohorte, 239 (41%) pacientes presentaron disfunción ventricular, demostrada por un valor de fracción de eyección

menor del 45%. Se identificaron 253 y 278 pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes, respectivamente.

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con los terciles de frecuencia cardíaca (primer tercil: 43 a 68 latidos por minuto [lpm], segundo tercil: 69 a 83 lpm, tercer tercil: 84 a 150 lpm); la media fue de 78.9 ± 18.2 lpm. La frecuencia cardíaca elevada se asoció con antecedentes de cardiopatía isquémica y diabetes; por el contrario, la proporción de pacientes tratados con IECA o betabloqueantes disminuyó con el aumento de la frecuencia cardíaca.

Cuarenta pacientes (5.6%) murieron durante la estadía hospitalaria; se encontró una asociación clara con el tercil de mayor frecuencia cardíaca a las 24 a 36 horas después del ingreso. Así, también, la muerte intrahospitalaria se relacionó con diabetes, menor presión arterial (tanto sistólica como diastólica), mayores niveles de NT-proBNP e insuficiencia renal, comprobada por los niveles elevados de creatinina. Sin embargo, no existió una diferencia significativa en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antecedentes de infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Entre los pacientes que sobrevivieron se halló una asociación significativa con el sexo masculino y la edad menor. Del mismo modo, los pacientes tratados con IECA o betabloqueantes presentaron menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Al comparar los pacientes con más de 91 lpm frente a aquellos con menos de 80 lpm se observó mayor riesgo de mortalidad en los primeros, situación análoga a la verificada al confrontar los terciles de mayor y menor frecuencia cardíaca.

El diagnóstico de ICA no arritmogénica se asocia con elevada mortalidad intrahospitalaria; no obstante, varía significativamente de acuerdo con la frecuencia cardíaca durante las 24 a 36 horas posteriores a la admisión. Existen distintas variables que predicen el riesgo de mortalidad, incluyendo las clínicas, como la edad, la presión arterial y los antecedentes de enfermedad isquémica, y las de laboratorio, como el valor de creatinina plasmática. La frecuencia cardíaca puede considerarse un predictor independiente de riesgo, dado que se demostró que su medición provee información pronóstica adicional.

El aumento en la frecuencia cardíaca en pacientes con ICA se explica por un desequilibrio autonómico, caracterizado por el incremento de la descarga simpática y la disminución parasimpática. Esta situación parece generar aumento en el consumo de oxígeno, disminución en el llenado diastólico, compromiso en la perfusión coronaria y precipitación de trastornos del ritmo; de esta forma, se explica el mecanismo fisiopatológico subyacente al aumento de la mortalidad.

Diversos estudios previos demostraron la asociación entre la frecuencia cardíaca y el pronóstico y, si bien los hallazgos del presente estudio concordaron con dichos enunciados, la información aportada se basó exclusivamente en pacientes que sobrevivieron 24 a 36 horas luego de la admisión, que no presentaron *shock* cardiogénico, síndrome coronario

agudo, arritmias ni necesitaron asistencia respiratoria.

El presente estudio fue el primero en demostrar la relación entre la frecuencia cardíaca a las 24 a 36 horas posteriores a la admisión y el pronóstico intrahospitalario. La frecuencia cardíaca mayor a 91 lpm se vinculó con mayor mortalidad, en contraposición a lo observado en pacientes con frecuencia cardíaca menor. Así, también, se verificó una distribución homogénea de la mortalidad en los pacientes con menor o mayor fracción de eyección, lo que demostró que el riesgo de mortalidad asociado con el aumento de la frecuencia cardíaca es independiente de la fracción de eyección. Por otro lado, los pacientes internados por primera vez por ICA, así como los tratados con IECA o betabloqueantes al momento de la admisión, presentaron menor riesgo de mortalidad.

Si bien se demostró que en los pacientes sobrevivientes al episodio agudo, el incremento en la frecuencia cardíaca a las 24 a 36 horas posteriores a la admisión se asocia con mayor riesgo, esta situación no se evaluó para el momento de la admisión en el presente estudio.

Como se mencionó anteriormente, la estratificación adecuada de los pacientes con ICA es fundamental para mejorar los resultados. Se ha informado que la disminución de la frecuencia cardíaca funcionaría como un mecanismo valioso para mejorar la supervivencia, concepto que podría ser avalado por los resultados del presente estudio.

Como limitaciones de este trabajo, los investigadores señalan que los resultados no pueden extrapolarse a todos los pacientes con ICA, debido a que sólo se evaluaron aquellos que sobrevivieron luego de las 24 a 36 horas posteriores a la admisión, situación que excluyó a muchos pacientes graves, que murieron tempranamente. Así, también, no se evaluó la frecuencia cardíaca al momento de la admisión, dado que el objetivo principal del estudio fue analizar la relevancia pronóstica de la frecuencia cardíaca a las 24 a 36 horas posteriores a la admisión, ya sea en pacientes hemodinámicamente estables, o no. Tampoco se documentó la influencia de la medición de la frecuencia cardíaca al momento de la admisión y se desconoce si la relación es análoga a la demostrada. Por último, es necesario mencionar que tampoco han sido evaluadas la influencia de los fármacos antiarrítmicos y la relación con el llenado diastólico.

Según los autores, un valor de frecuencia cardíaca elevado a las 24 a 36 horas posteriores a la admisión en pacientes con ICA no arritmogénica se asocia con el aumento de la mortalidad intrahospitalaria. De esta forma, el tratamiento temprano podría ser una estrategia terapéutica complementaria en pacientes que no se encuentran gravemente enfermos. Por último, también plantean la necesidad de estudios futuros que confirmen estos hallazgos para definir el impacto potencial de las intervenciones para reducir la frecuencia cardíaca.



Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 19 (2015) 29

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
A	¿Cuál de estos mecanismos fisiopatológicos asociado con congestión es una consecuencia de las altas presiones de fin de diástole en el ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca?	A) Los cambios en la geometría ventricular B) Las alteraciones del drenaje hacia las venas coronarias C) El incremento del estrés parietal D) Todas son correctas
1	¿Qué propiedades tienen las lipoproteínas de alta densidad?	A) Antiinflamatorias y antioxidantes. B) Antitrombóticas. C) Protección del endotelio y transporte inverso del colesterol. D) Todas son correctas.
2	¿Qué utilidad tiene la información aportada por los pacientes sobre su salud cardiovascular?	A) La información aportada por los pacientes, acerca de salud cardiovascular, no tiene utilidad alguna, ya que es subjetiva. B) Permite estimar la calidad de vida relacionada con la salud. C) Permite tomar decisiones terapéuticas fundamentadas. D) Las respuestas B y C son correctas.
3	¿Qué complicación pueden presentar los pacientes con miocardiopatía de takotsubo?	A) Arritmias. B) Trombosis. C) Insuficiencia cardíaca. D) Todas son correctas.
4	¿Con qué situaciones se asocia el enlentecimiento del flujo coronario durante la intervención coronaria percutánea?	A) Con resultados clínicos desfavorables. B) Con internaciones prolongadas. C) Con aumento de la mortalidad. D) Todas son correctas.
5	¿Con cuál de las siguientes enfermedades se ha asociado la apnea obstructiva del sueño?	A) Fibrilación auricular. B) Fibrilación ventricular. C) Hipotiroidismo. D) Hiperparatiroidismo.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
A	Todas son correctas	Las presiones elevadas de fin de diástole aumentan el estrés parietal, cambian la geometría ventricular, alteran el drenaje venoso hacia venas coronarias y la aurícula derecha, contribuyendo a una peor función diastólica; repositionan los músculos papilares generando insuficiencia mitral funcional y causan isquemia subendocárdica llevando a la muerte celular por apoptosis o necrosis.	D
1	Todas son correctas.	El interés sobre las lipoproteínas de alta densidad es alto, puesto que existen pruebas de que tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas, de protección del endotelio y del transporte inverso de colesterol.	D
2	Las respuestas B y C son correctas.	La información aportada por los pacientes permite estimar la calidad de vida relacionada con la salud y tomar decisiones terapéuticas fundamentadas.	D
3	Todas son correctas.	Una complicación relativamente frecuente de la miocardiopatía de takotsubo es la insuficiencia cardíaca. También pueden observarse arritmias y trombosis.	D
4	Todas son correctas.	El enlentecimiento del flujo coronario durante la intervención coronaria percutánea se asocia con resultados clínicos desfavorables, internaciones prolongadas y aumento de la mortalidad.	D
5	Fibrilación auricular.	Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen mayor prevalencia de fibrilación auricular que aquellos que no presentan este trastorno, además de mayor probabilidad de presentar fibrilación auricular de comienzo reciente, independientemente de la presencia de obesidad.	A