

# Serie **Cardiología**



Volumen 21, Número 5, Mayo 2019

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 4

## Artículos distinguidos

**A - Epigenética y enfermedades cardiometabólicas**  
Marcelo Alejandro Storino Farina, SIIC ..... 5

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

**1 - Efectos de la Aptitud Cardiorrespiratoria sobre las Comorbilidades y la Mortalidad en No Fumadores, Ex Fumadores y Fumadores Actuales**  
Sydó N, Merkely B, Allison T y col.  
American Journal of Cardiology 122(10):1765-1772, Nov 2018 ..... 7

**2 - Alcanzar los Objetivos del Tratamiento del Colesterol asociado con Lipoproteínas de Baja Densidad en la Enfermedad Coronaria Estable: Los Determinantes y el Impacto Pronóstico**  
Bauters C, Tricot O, Lamblin N y col.  
Archives of Cardiovascular Diseases 111(11):634-643, Nov 2018 ..... 9

**3 - Epidemiología de la Cardiopatía Congénita del Adulto: ¿Qué ha Cambiado y qué Está Cambiando?**  
Khan A, Gurvitz M  
Progress in Cardiovascular Diseases 61(3-4):275-281, Sep 2018 ..... 11

**4 - Evolución a 30 Días en Pacientes con Embolia Pulmonar Aguda que Discontinuaron el Tratamiento Anticoagulante antes de los 90 Días**  
Nieto J, Vicente J, Monreal M y col.  
American Heart Journal 206:1-10, Nov 2018 ..... 13

**5 - Revascularización Completa Inmediata en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST y Enfermedad en Múltiples Vasos Tratados con Intervención Coronaria Percutánea Primaria: Información del Registro ORBI**  
Pimor A, Auffret V, Le Breton H y col.  
Archives of Cardiovascular Diseases 111(11):656-665, Nov 2018 ..... 15

**6 - Valor Diagnóstico y Pronóstico de los Valores de Corte Específicos según el Sexo y la Edad para la Troponina T de Alta Sensibilidad en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST**  
Widera C, Giannitsis E, Meyer S y col.  
International Journal of Cardiology 275:13-19, Ene 2019.... 16

Página

Página

**7 - Eficacia Dependiente de la Dosis de los Betabloqueantes en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica y Fibrilación Auricular**  
Campodonico J, Piepoli M, Agostoni P y col.  
International Journal of Cardiology 273:141-146, Dic 2018 ..... 18

## Novedades seleccionadas

**8 - Revascularización Incompleta en el Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST**  
Burgess S, French J, Juergens C y col.  
American Heart Journal 205:31-41, Nov 2018 ..... 21

**9 - Embarazo y Válvulas Cardíacas Protésicas**  
Batra J, Itagaki S, Egorova N y col.  
American Journal of Cardiology 122(10):1738-1744, Nov 2018 ..... 23

Más Novedades seleccionadas ..... 24

Contacto directo ..... 29

Autoevaluaciones de lectura y 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	A, 1, 5, 6
Bioquímica	2
Cirugía	2, 5, 7-11
Cuidados Intensivos	5, 9-11
Diabetología	A, 2
Diagnóstico por Imágenes	2
Diagnóstico por Laboratorio	2
Educación Médica	A
Emergentología	9-11
Endocrinología y Metabolismo	A, 1, 10
Enfermería	9
Epidemiología	1-3, 5, 8, 9, 11
Farmacología	2, 4
Genética Humana	A
Geriatría	2, 5, 7
Medicina Familiar	1, 5, 6, 9
Medicina Farmacéutica	2, 7
Medicina Interna	A, 2-6, 9, 10
Medicina Reproductiva	9
Neumonología	1, 4
Nutrición	2
Obstetricia y Ginecología	9
Oncología	1
Pediatría	3
Salud Pública	2, 5, 9
Toxicología	1



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Avano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino<sup>1</sup>, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Anias 2624 (C1429DXT)  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siicsalud.com

**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. Izhak 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° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que han redactado  
los artículos originales. 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.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

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

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

# Cardiología

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

### Dirección Científica

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, Daniel Bracco, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Enrique Garcilazo, Jean-Lion Guermontprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecannelier, Rafael Leite Luna, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Fernando Otero, Miguel Oscar Payaslian, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

### 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 Cardiology  
of Cardiovascular Drugs  
American Journal  
of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory  
and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical  
Sciences  
American Society of Nuclear  
Cardiology Newsletter  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur  
et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología  
de México  
Arquivos Brasileiros  
de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de  
Endocrinologia e Metabologia  
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  
Current Journal Review  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical  
Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal  
of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular  
and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular  
and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical  
Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
Jornal Vascular Brasileiro  
Journal of Cardiac Surgery  
Journal of Cardiovascular Magnetic  
Resonance  
Journal of Cardiovascular  
Pharmacology and Therapeutics  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endovascular Therapy  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Hypertension  
Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology  
Journal of Nuclear Cardiology  
Journal of Thoracic  
and Cardiovascular Surgery  
Journal of Vascular Surgery  
Journal of the American College  
of Cardiology (JACC)  
Journal of the American Medical  
Association (JAMA)  
Journal of the American Society  
of Echocardiography  
Journal of the Hong Kong College  
of Cardiology  
Journal of the Royal Society  
of Medicine (JRSM)  
Lipids  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Mediterranean Journal of Pacing  
and Electrophysiology  
New England Journal of Medicine  
(NEJM)  
Polish Heart Journal  
Postgraduate Medical Journal  
Progress in Cardiovascular  
Diseases  
QJM: An International Journal  
of Medicine  
Revista Argentina de Cardiología  
Revista Chilena de Cardiología  
Revista de la Federación Argentina  
de Cardiología  
Revista Española de Cardiología  
Salud(i)Ciencia  
Stroke  
The Lancet  
Thorax  
Thrombosis Journal  
Thrombosis Research  
Tohoku Journal of Experimental  
Medicine  
Trabajos Distinguidos Cirugía  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores  
de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría

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 - Epigenética y enfermedades cardiometabólicas

### *Epigenetics and cardiometabolic diseases*

Marcelo Alejandro Storino Farina  
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela

La epigenética es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ADN, pero sin alterar su secuencia; es una rama de la biología que pretende explicar por qué los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros para conformar, así, sus características físicas particulares y la susceptibilidad de manifestar determinadas enfermedades. En la experiencia clínica, el papel de la herencia en la predisposición a enfermedades cardiovasculares es evidente.

Tradicionalmente, la historia familiar de un individuo contribuye a determinar su riesgo de manifestar alguna enfermedad, debido a que refleja variaciones genéticas que son compartidas por sus familiares.

El progreso en genética humana y las investigaciones genómicas han permitido la identificación de variantes genéticas asociadas con enfermedades cardiovasculares

específicas, pero los mecanismos de patogénesis no son claros.

Algunos estudios recientes se basan en la identificación de los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas en el desarrollo, el ARN no codificado y el progreso de las enfermedades cardiovasculares específicas.

Es sorprendente que la identificación de mutaciones asociadas con algunas enfermedades cardiovasculares sea hoy una realidad que fortalece su diagnóstico clínico, estratificación de riesgo, pronóstico y tratamiento. Más aún, se espera que con el avance acelerado de las ciencias "ómicas" (genómica, transcriptómica, proteómica, entre otras) se aumente y extienda el entendimiento de los componentes genéticos de un mayor número de enfermedades cardiovasculares.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

#### Cómo citar este artículo

Storino Farina, MA. Epigenética y enfermedades cardiometabólicas. Trabajos Distinguidos Cardiología 21(5):5-6, May 2019.

#### How to cite this article

Storino Farina, MA. Epigenetics and cardiometabolic diseases. Trabajos Distinguidos Cardiología 21(5):5-6, May 2019.

#### Autoevaluación del artículo

La epigenética es una ciencia en evolución que aportará al mejor conocimiento de las enfermedades cardiovasculares

##### ¿Qué es la epigenética?

A, Un conjunto de reacciones químicas y otras que modifican la actividad del ADN sin alterar su secuencia; B, Una rama de la biología que explica la susceptibilidad de manifestar ciertas enfermedades; C, Un constructo psicosocial; D, A y B son correctas; E, A, B y C son correctas.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/150828](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/150828)

#### Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (i) o amplía (▶) con diversas especialidades.



#### Bibliografía recomendada

Estampador AC, Franks PW. Genetic and epigenetic catalysts in early-life programming of adult cardiometabolic disorders. *Diabetes Metab Syndr Obes* 7, 2014.

Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. Department of Medicine, University of Verona School of Medicine, Verona, Italy, February 25, 2014.

Gillberg L, Ling C. The potential use of DNA methylation biomarkers to identify risk and progression of type 2 diabetes. *Epigenetic biomarkers of type 2 diabetes*

progression, Volumen 6, Article 43, March 2015.

Lavebratt C, Almgren M, Ekstro TJ. Epigenetic regulation in obesity. *Int J Obes* 36:757-765, 2012.

MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome* 20:624-632, 2009.

Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalinske KL. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight-Loss, and Diabetes. *Adv Nutr* 5:71-81, 2014.

Schiano C, Vietri MT, Grimaldi V, Picascia A, De Pascale MR, Napoli C. Epigenetic-related therapeutic

challenges in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 36(4), 2015.

Valladares-Salgado A, Suárez-Sánchez F, Burguete-García AI, Cruz M. Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 52(S1):88-93, 2014.

Villeneuve LM, Reddy MA, Natarajan R. Epigenetics: deciphering its role in diabetes and its chronic complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 38(7):401-409, 2011.

Zambrano E. Mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de enfermedades metabólicas. *Rev Invest Clin* 61(1), 2009.

Trabajos Distinguidos Cardiología 21 (2019) 7-20

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 - Efectos de la Aptitud Cardiorrespiratoria sobre las Comorbilidades y la Mortalidad en No Fumadores, Ex Fumadores y Fumadores Actuales

Sydó N, Merkely B, Allison T y colaboradores

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; Semmelweis University, Budapest, Hungría

[Effect of Cardiorespiratory Fitness on Comorbidities and Mortality in Never, Past and Current Smokers]

**American Journal of Cardiology** 122(10):1765-1772, Nov 2018

*El tabaquismo es el principal factor de riesgo prevenible para muerte por distintas causas. El presente estudio analizó los efectos del estado físico sobre las comorbilidades y la mortalidad en pacientes tabaquistas, ex tabaquistas y no fumadores.*

El tabaquismo es el principal factor de riesgo prevenible en los Estados Unidos para la enfermedad cardiovascular (ECV) y la mortalidad por distintas causas.

Dejar de fumar es una medida importante para la prevención cardiovascular (CV), pero promueve la ganancia de peso y el consecuente aumento de las comorbilidades asociadas con éste, como la diabetes (DBT) y la hipertensión arterial (HTA), lo que podría atenuar las ventajas del abandono de esa adicción.

El ejercicio, además de evitar el aumento de peso, es una herramienta con demostrados efectos protectores cardiovasculares y, sumado a ello, diversos estudios observaron sus beneficios sobre la reducción de la mortalidad por cáncer provocado por el consumo de tabaco.

El objetivo del presente estudio fue investigar el efecto del tabaquismo y del ejercicio sobre las comorbilidades asociadas con el peso y la mortalidad en pacientes sin enfermedad cardiovascular basal a partir de la información obtenida de una base de datos y de la medición de la aptitud cardiorrespiratoria en una prueba de ejercicio.

### Pacientes y métodos

El estudio fue retrospectivo. Se obtuvieron los antecedentes de pacientes registrados en la base de datos del *Mayo Integrated Stress Center* desde 1993 hasta 2010. Se incluyeron los que aceptaron realizar una prueba de ejercicio no imagenológica, residentes de Minnesota y mayores de 30 años. Se excluyeron aquellos con historia documentada de ECV.

Se dividió a los pacientes según su estado de fumador en tabaquistas, ex tabaquistas y no fumadores y luego se subdividió cada grupo según la aptitud cardiorrespiratoria (ACR) a partir de la capacidad

aeróbica funcional (CAF) en la prueba de ejercicio: ACR deficiente < 80%, ACR reducida 80% a 99%, ACR normal  $\geq$  100%.

El tabaquismo se determinó según los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Se consideró no fumador a quien consumió menos de 100 cigarrillos en su vida y que actualmente no fumaba, ex fumador a aquel que consumió más de 100 cigarrillos pero que ya no fumaba, y fumador actual al que consumió más de 100 cigarrillos a lo largo de la vida y continuaba en el presente.

Se recabaron datos demográficos, antropométricos, clínicos y de comorbilidades, especialmente obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m<sup>2</sup>), HTA, DBT, hábito tabáquico y uso de betabloqueantes, de las historias clínicas y de una entrevista realizada en el momento de la prueba de ejercicio. Durante el transcurso de la prueba se midieron la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el esfuerzo percibido y la carga de trabajo en las distintas etapas; se realizó el electrocardiograma, y se interrogó acerca de los motivos de finalización de la prueba y la presencia de síntomas o signos alterados.

Los resultados se obtuvieron a partir de los archivos de pacientes de la Clínica Mayo y del *Minnesota Death Index*, que fue revisado en marzo de 2016. Se consideró una muerte como CV si se incluía una afección CV entre las primeras tres causas de fallecimiento.

Se utilizó el programa SAS Studio v.5 para el análisis estadístico. Las características de los pacientes, los resultados, la mortalidad y la información del ejercicio se analizaron según el estado de fumador y la ACR. Los no fumadores con ACR normal fueron el patrón de referencia. Se utilizaron los análisis de la varianza con comparaciones múltiples manejados por el método de Tukey, la regresión logística y la regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por edad, sexo y comorbilidades para la valoración de las variables. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

La cohorte final de estudio incluyó a 21 981 pacientes. En cuanto al estado tabáquico, globalmente las tasas de no fumadores fueron mayores en las mujeres (60%) que en los hombres (54%) ( $p = 0.001$ ). Sin embargo, al analizar por año de nacimiento esta diferencia fue significativa solo en los pacientes nacidos antes del año 1950, equiparándose entre los sexos en los nacidos posteriormente.



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

Al evaluar los datos demográficos y clínicos en los distintos estados de fumador se encontró que los ex fumadores (ExTBQ) eran mayores en edad, en su mayoría hombres y tenían más obesidad, DBT e HTA que los no fumadores (NoTBQ) de manera significativa. Por su parte, los fumadores actuales (TBQact) no mostraron mayor prevalencia de estas comorbilidades, pero sí hubo una proporción mayor de pacientes con ACR deficiente (CAF < 80%) (NoTBQ = 21.9%, ExTBQ = 29%, TBQact = 43.2%) y, a la inversa, menor proporción de pacientes con ACR normal (CAF ≥ 100) (NoTBQ = 42.8%, ExTBQ = 35.5%, TBQact = 21.4%). Por lo tanto, existen tendencias significativas de disminución de la ACR con el estado tabáquico.

En las pruebas de ejercicio también se notó que los TBQact presentaban, además de la menor ACR, una respuesta de la frecuencia cardíaca menos vigorosa y más casos de recuperación de frecuencia cardíaca anormal que los NoTBQ. Los ExTBQ mostraron valores intermedios entre estos grupos. La prevalencia de electrocardiograma anormal o positivo fue relativamente baja en todos los grupos.

En cuanto a las comorbilidades, los ExTBQ tuvieron significativamente mayor prevalencia de obesidad ( $p < 0.0001$ ), HTA ( $p = 0.0002$ ) y DBT ( $p < 0.0001$ ) que los NoTBQ; sin embargo, los TBQact no presentaron más comorbilidades (obesidad:  $p = 0.2256$ ; HTA:  $p = 0.3922$ ; DBT:  $p = 0.1254$ ).

Se produjeron 1749 muertes (9%) durante un seguimiento medio de  $12.4 \pm 5$  años. En el grupo de NoTBQ, que era el referente, la mortalidad fue del 6.2%. Las defunciones por cáncer fueron mayores que las CV en el grupo de estudio. Al analizar por estado de fumador, las muertes por cualquier causa, por cáncer o CV fueron levemente mayores en los ExTBQ en comparación con los NoTBQ ( $p < 0.0001$ ;  $p = 0.0003$ ;  $p = 0.001$ , respectivamente), pero esta diferencia fue mucho mayor entre los NoTBQ y los TBQact en perjuicio de estos últimos ( $p < 0.0001$  en todos los casos) al aplicar el análisis de regresión de Cox ajustado por edad, sexo y comorbilidades.

Se estratificó el análisis por año de nacimiento anterior o posterior a 1950. Tanto en los nacidos antes como después de esta fecha, las muertes totales, CV o por cáncer fueron significativamente mayores en los tabaquistas (ExTBQ y TBQact) que en quienes nunca fumaron, excepto en los fallecimientos por cáncer en ExTBQ nacidos después de 1950 (*hazard ratio* [HR]: 1.21; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.74 a 1.99).

Se observó que los ExTBQ nacidos luego de 1950 presentaban mayor riesgo de muerte por causa CV que los del mismo grupo nacidos antes de esa fecha (luego de 1950: HR: 2.68; IC 95%: 1.45 a 4.96. Antes de 1950: HR: 1.36; IC 95%: 1.14 a 1.63). Hubo una tendencia similar en los TBQact, pero sin llegar a ser significativa.

La mortalidad total estuvo inversamente relacionada con la ACR. Los pacientes con ACR normal tuvieron la menor mortalidad en todos los grupos. En comparación con los NoTBQ con ACR normal, que fue el grupo de referencia, todos los grupos mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad (TBQact con ACR normal:  $p = 0.492$ ; resto:  $p < 0.0001$ ), salvo el grupo de ExTBQ con ACR normal ( $p = 0.2058$ ).

El patrón de mortalidad por cáncer fue similar al de mortalidad total; en cambio, el efecto de la ACR deficiente, reducida o normal sobre la mortalidad CV fue más notorio en todos los estados de fumador. Los TBQact con ACR deficiente tenían un riesgo 5.3 veces mayor de mortalidad por todas las causas, 7.1 veces mayor de mortalidad CV y 4.8 veces mayor de mortalidad por cáncer. En los ExTBQ estos valores fueron 2.6, 4.4 y 2.5 veces mayor, respectivamente.

## Discusión

Los patrones de tabaquismo han cambiado significativamente con los años y ahora hay más mujeres que fuman en comparación con los tiempos pasados.

Si bien los ExTBQ mostraron un aumento de la prevalencia de comorbilidades como obesidad, HTA y DBT, los TBQact no presentaron el mismo efecto; sin embargo, en ellos las tasas de ACR deficiente fueron significativamente mayores.

En los ExTBQ la mortalidad total, CV y por cáncer fue levemente más elevada que en los NoTBQ, pero en los TBQact la mortalidad fue mucho mayor a pesar de las bajas tasas de comorbilidades asociadas con el peso en este último grupo.

Es probable que la ganancia de peso luego del abandono del tabaquismo sea la causa del aumento de las comorbilidades en los ExTBQ, y la ACR deficiente, un factor de riesgo para mortalidad en los TBQact. La buena ACR fue un factor protector en todos los grupos; de hecho, la mortalidad de los ExTBQ en buen estado físico fue similar a la de los NoTBQ con ACR normal.

El mayor riesgo de mortalidad CV observado en los nacidos después de 1950 podría explicarse por un sesgo de supervivencia en la cohorte de referencia que tiende a subestimar el riesgo CV en los TBQ. La mayor incidencia de muertes por cáncer que CV en el estudio podría deberse a la exclusión de los pacientes con ECV y a que la tasa global de muerte CV en Minnesota es muy baja.

Otras investigaciones que evaluaron la asociación entre ejercicio, hábito tabáquico y mortalidad observaron que la cantidad de ejercicio fue inversamente proporcional al descenso de la mortalidad total, CV y por cáncer, mientras que el mayor tabaquismo aumentó el riesgo. Tanto en fumadores como en ex fumadores el ejercicio redujo un 30% la mortalidad.

En el presente estudio, la relación entre la ACR y la mortalidad por distintas causas en todos los grupos de fumadores podría explicarse por el efecto protector del ejercicio. Otra investigación realizada en adultos fumadores observó mayor riesgo de mortalidad



en las personas físicamente inactivas que en las moderadamente activas.

Se sabe que el tabaquismo es el principal factor de riesgo para muerte por cáncer; sin embargo, el impacto pronóstico del ejercicio sobre la mortalidad por cáncer en los tabaquistas no se ha estudiado. Una investigación halló que los niveles aumentados de actividad física recreativa se asociaron con menor riesgo en 13 de 26 tipos de cáncer investigados en distintas poblaciones, incluidos los individuos obesos y los fumadores. Otro estudio sugirió que el ejercicio y la cesación tabáquica podrían evitar la progresión del cáncer y reducir la tasa de mortalidad por esta causa.

## Conclusiones

Los ExTBQ mostraron mayores tasas de comorbilidades como obesidad, DBT e HTA y menores valores de ACR que los NoTBQ, pero la mortalidad solo aumentó levemente. Los TBQact, en cambio, presentaron mayor riesgo de mortalidad a pesar de no haber aumentado el riesgo de comorbilidades. Estos datos sugieren que dejar de fumar es beneficioso pese al aumento de las comorbilidades. El ejercicio podría mitigar en ellos tanto el riesgo de comorbilidades como de muerte.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160269](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160269)

## 2 - Alcanzar los Objetivos del Tratamiento del Colesterol asociado con Lipoproteínas de Baja Densidad en la Enfermedad Coronaria Estable: Los Determinantes y el Impacto Pronóstico

Bauters C, Tricot O, Lamblin N y colaboradores

Université de Lille, Lille; Centre hospitalier de Dunkerque, Dunkerque, Francia

[Reaching Low-Density Lipoprotein Cholesterol Treatment Targets in Stable Coronary Artery Disease: Determinants and Prognostic Impact]

Archives of Cardiovascular Diseases 111(11):634-643, Nov 2018

*El presente estudio evaluó los determinantes y el impacto que tiene en el pronóstico lograr los objetivos del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los pacientes con enfermedad coronaria estable.*

En la enfermedad coronaria (EC) estable el beneficio clínico de la terapia con estatinas parece depender de la intensidad de la terapia y la magnitud de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recomiendan, para los pacientes con EC estable, la iniciación de la terapia con estatinas de intensidad alta, pero no establecen metas para el LDLc. Este enfoque no tendría en cuenta la variación considerable de la respuesta del LDLc a la terapia con estatinas en los pacientes.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la obtención de las metas del LDLc durante el tratamiento a largo plazo de los pacientes con EC estable, y determinar los pronosticadores de la obtención de las metas y el impacto que tiene en el pronóstico alcanzar la meta de LDLc < 70 mg/dl.

## Métodos

Los autores del presente estudio utilizaron un estudio multicéntrico realizado en Francia entre 2010 y 2011 para obtener los datos de 4080 pacientes ambulatorios con EC estable. Los pacientes se consideraron elegibles si habían presentado un infarto de miocardio (IAM) previo, una revascularización coronaria previa o la obstrucción  $\geq 50\%$  del diámetro luminal de al menos una válvula coronaria nativa en la angiografía coronaria. Los pacientes hospitalizados por IAM o revascularización coronaria dentro del último año fueron excluidos. El período de seguimiento clínico fue de 5 años. Se obtuvo la información demográfica y clínica de los pacientes que incluyó los factores de riesgos cardiovasculares usuales y los tratamientos. Además, se recopilaron las concentraciones de LDLc más recientes y los datos referidos a la mortalidad, el IAM, el accidente cerebrovascular y la revascularización coronaria. La causa de muerte fue clasificada como cardiovascular o no cardiovascular.

## Resultados

El promedio de edad fue 66 años y el 22.4% fueron mujeres. Se observaron tasas altas de IAM previo (62.1%) y revascularización coronaria (86.2%). El promedio de tiempo desde el diagnóstico de la EC fue de 6 años y, desde el último evento coronario, de 5 años. Hubo una prescripción amplia de los principales fármacos de prevención secundaria: antiagregantes plaquetarios (96.5%), betabloqueantes (79%), estatinas (92.4%) e inhibidores del sistema renina-angiotensina (81.4%). Estuvo disponible la valoración de la concentración de LDLc del 92.1% de los participantes y el promedio de la concentración de LDLc fue de 89 mg/dl, con valores que iban de 23 a 364 mg/dl. El 23.6% de los pacientes alcanzó una concentración de LDLc < 70 mg/ml. La edad y el intervalo de tiempo más largo se asociaron con valores de LDLc  $\geq 70$  mg/dl, mientras que el índice de masa corporal mayor, la hipertensión, la diabetes, el IAM previo, la implantación de un *stent* previo, o el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) o betabloqueantes se asociaron con valores de LDLc < 70 mg/ml. El 96.2% de los pacientes con LDLc < 70 mg/dl y el 91.4% de aquellos con LDLc  $\geq 70$  mg/dl recibían tratamiento con estatinas. En los tratados con estatinas el promedio de la concentración de LDLc fue de 88 mg/dl frente a 111 mg/dl en los no tratados con estos fármacos. La diabetes ( $p < 0.0001$ ), la estatina ( $p < 0.0001$ ), los IECA o los BRA ( $p = 0.035$ ) y el IAM previo ( $p = 0.041$ ) se asociaron con concentraciones de LDLc menores.

Por otro lado, el tiempo transcurrido desde el último evento coronario se relacionó con concentraciones de LDLc mayores.

Del 97.8% de los pacientes se obtuvieron los datos clínicos de seguimiento, con un promedio de seguimiento de 4.9 años. En total se registraron 277 muertes cardiovasculares, 338 muertes no cardiovasculares, 167 IAM, 94 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 475 revascularizaciones coronarias. El criterio de valoración compuesto formado por la muerte cardiovascular, el IAM, el accidente cerebrovascular o la revascularización coronaria ocurrió en el 20.4% de los participantes. El LDLc  $\geq$  70 mg/dl se asoció con un mayor riesgo del criterio de valoración compuesto (*hazard ratio* [HR]: 1.24; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.04 a 1.49;  $p = 0.017$ ). Esta asociación continuó siendo significativa después de realizar ajustes para las características iniciales (HR: 1.31; IC 95%: 1.09 a 1.58;  $p = 0.004$ ). Para el incremento en 10 mg/dl y en 1 mmol/l en el LDLc los HR ajustados fueron 1.05 (IC 95%: 1.03 a 1.08;  $p < 0.0001$ ) y 1.21 (IC 95%: 1.10 a 1.33;  $p < 0.0001$ ), respectivamente. La concentración de LDLc no se relacionó con la mortalidad total o cardiovascular. El riesgo del criterio de valoración compuesto aumentó de manera progresiva de pacientes con LDLc  $<$  70 mg/dl a pacientes con LDLc de 70 a 99 mg/dl y a individuos con LDLc  $\geq$  100 mg/dl; el riesgo más alto lo tuvieron los pacientes sin valoración disponible del LDLc.

## Discusión

En el presente estudio solo el 23.6% de los pacientes con EC estable tenía valores de LDLc  $<$  70 mg/dl, establecido como meta. Esto coincide con los resultados de las investigaciones recientes que indican que menos del 30% de los pacientes con EC estable tratados con estatinas alcanzan las metas de LDLc propuestas. En 2011 la *European Society of Cardiology* estableció la meta para pacientes de muy alto riesgo en valores de LDLc  $<$  70 mg/dl. Estas concentraciones no se registraron durante el período de seguimiento del presente estudio. La probabilidad de lograr la meta de LDLc  $<$  70 mg/dl estaría vinculada a numerosas variables iniciales. Además de las estatinas, la presencia de diabetes fue la correlación más significativa para alcanzar la meta. Esto podría estar relacionado con la conciencia del mayor riesgo de los pacientes con diabetes en la prevención secundaria o las concentraciones relativamente bajas de LDLc basales observadas en los enfermos con diabetes tipo 2. Los médicos deberían tener un enfoque más intensivo en los pacientes con un evento cardíaco reciente, ya que según el presente estudio el tiempo más corto desde el último evento coronario estaría asociado con concentraciones de LDLc  $<$  70 mg/ml. La asociación de la concentración de LDLc con la prescripción de IECA o BRA sugiere que el ambiente de seguimiento podría también determinar el control del LDLc. No hay uniformidad en la estrategia terapéutica propuesta por diferentes normas para

reducir el LDLc mediante la terapia con estatinas en los pacientes con EC. Las normas del *American College of Cardiology/American Heart Association* de 2013 no mencionan metas para el LDLc, como sí lo hizo la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*. Se necesitan estudios que evalúen el impacto pronóstico de la concentración de LDLc en pacientes no seleccionados con EC estable.

El trabajo del que se obtuvieron los datos para el presente estudio sería la primera investigación dedicada totalmente a pacientes con EC no seleccionados incluidos en un marco estable en el que estuvieron disponibles el seguimiento a largo plazo y los valores de LDLc. En el presente estudio, la concentración de LDLc en el momento de la inclusión siguió siendo un pronosticador independiente de eventos cardiovasculares durante el seguimiento de 5 años, aun en los pacientes tratados con estatinas. Este resultado coincide con una publicación reciente que indica que por cada mmol/l de reducción en la concentración de LDLc se reducirían un 21% los eventos vasculares. Las concentraciones de LDLc no estuvieron asociadas con la mortalidad. Si bien esto podría deberse al poder estadístico insuficiente del presente estudio, coincide con otras publicaciones recientes.

Los resultados del presente estudio no concuerdan con los de un trabajo que informó que los valores de LDLc  $<$  70 mg/ml no aportarían un beneficio adicional en comparación con los valores de entre 70 y 100 mg/ml. Las diferencias se deberían a que este estudio tuvo un período de seguimiento corto y no excluyó a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular.

Todavía se discute cuál es la mejor estrategia para reducir los lípidos en la prevención secundaria. En 2016 un consenso de expertos destacó la importancia de controlar los lípidos para evaluar el cumplimiento y la eficacia del tratamiento e introdujo la aplicación del porcentaje de reducción en el LDLc, así como objetivos de LDLc fijos. Los autores del presente estudio enfatizan la necesidad de mantener las concentraciones de LDLc  $<$  70 mg/ml a largo plazo.

## Conclusiones

En los pacientes con EC estable alcanzar la meta de LDLc propuesta en las normas europeas estaría asociado con una menor incidencia subsecuente de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la meta de LDLc para la prevención secundaria fue alcanzada solo por una minoría de los pacientes. En los pacientes con EC estable que no lograron estas metas, los médicos deberían considerar intensificar las intervenciones del estilo de vida y las medicaciones para reducir los niveles de LDLc.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160271](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160271)

### 3 - Epidemiología de la Cardiopatía Congénita del Adulto: ¿Qué ha Cambiado y qué Está Cambiando?

Khan A, Gurvitz M

Oregon Health and Science University, Portland; Boston Children's Hospital, Boston, EE.UU.

[Epidemiology of ACHD: What Has Changed and What is Changing?]

**Progress in Cardiovascular Diseases** 61(3-4):275-281, Sep 2018

*Las cardiopatías congénitas se observan en una población con información epidemiológica precisa sobre su epidemiología. La heterogeneidad de las cardiopatías congénitas supone un desafío a la hora de efectuar estudios de este tipo.*

Las cardiopatías congénitas (CC) son un grupo heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista clínico y fisiopatológico. Los factores asociados con las CC incluyen antecedentes familiares y maternos, síndromes genéticos y factores ambientales. En algunos casos, no se requiere un tratamiento específico en la infancia o la adultez joven, en tanto que en otros casos es necesaria la reparación quirúrgica o, en menor medida, el trasplante cardíaco. Además, algunos cuadros se asocian con mortalidad temprana, en tanto que otros no afectan la supervivencia a largo plazo. La heterogeneidad de las CC supone un desafío a la hora de efectuar estudios epidemiológicos. A esto se suma la ausencia de una nomenclatura precisa en las clasificaciones diagnósticas vigentes. Esto complica el uso de bases de datos e historias clínicas para la realización de estudios epidemiológicos.

#### Epidemiología de las cardiopatías congénitas del adulto

Las cardiopatías congénitas del adulto (CCA) son numerosas en comparación con las CC observadas en recién nacidos, posiblemente debido al uso de estrategias como el consumo de ácido fólico en embarazadas y el diagnóstico temprano. Si bien la prevalencia de CC de nacimiento disminuyó en algunos países, la prevalencia poblacional de CC aumentó en otros sitios debido a la mejoría de la supervivencia de los pacientes. De hecho, en la actualidad los adultos con CC superan en número a los niños con CC.

El predominio de casos de CC en pacientes adultos suscitó el estudio de la epidemiología de esta enfermedad con el fin de definir el grupo de pacientes con mayor precisión. Entre los desafíos que existen a la hora de evaluar la epidemiología de las CCA se destaca la heterogeneidad clínica y las dificultades diagnósticas. Además, la atención médica esporádica es frecuente en pacientes con CCA, lo cual dificulta el seguimiento clínico y afecta los resultados del tratamiento. A esto se suma la supervivencia variable de los pacientes con CCA y la falta de un sistema coordinado de derivación de los individuos. La mejoría

de la evolución clínica de los enfermos con CCA generó interés por la identificación de las necesidades de los pacientes a medida que avanza la edad.

El reconocimiento de la cantidad de pacientes con CCA generó avances en los métodos de estudio. En este sentido, se determinaron formas para identificar y describir a los pacientes en forma eficaz. La identificación de los pacientes con CCA puede tener lugar mediante la consulta de bases de datos administrativas y clínicas. En cambio, las bases de datos que incluyen la población neonatal generalmente no cuentan con información longitudinal a largo plazo, con lo cual no resultan adecuadas para evaluar a los pacientes con CCA. Debe considerarse que muchas bases de datos administrativas excluyen a los sujetos que no solicitan atención médica. Además, puede observarse la ausencia de datos clínicos completos. No obstante, las bases de datos administrativas tienen la ventaja de incluir información sobre costos de atención y utilización de servicios de salud correspondiente a una cantidad considerable de pacientes. De todos modos, no resultan útiles para extrapolar la información a toda la población de pacientes con CCA. La mejoría de la calidad de las bases de datos y de su utilidad para compartir información es un objetivo por alcanzar.

#### Prevalencia de CCA

Durante la última década se llevaron a cabo diferentes estudios con el fin de evaluar la prevalencia de la CCA. En dichos trabajos se reconoció la población de pacientes con CCA como un grupo con características específicas. No obstante, las características de los estudios fueron heterogéneas debido a las metodologías aplicadas y las poblaciones incluidas. Los resultados más fidedignos fueron obtenidos en países que contaban con bases de datos administrativas completas y detalladas. Por ejemplo, en un ensayo realizado mediante el análisis de la base de datos *Quebec Congenital Heart Disease* se halló una prevalencia de CCA de 6.12 cada 1000 individuos, en tanto que el programa *Taiwan National Insurance* (NHI) arrojó una prevalencia de CCA de 2.17 cada 1000 individuos.

En Estados Unidos, la prevalencia de CCA hallada en un estudio de metodología similar a la empleada en Quebec fue de 6.16 cada 1000 individuos. La CCA fue más frecuente en mujeres, aunque los autores señalaron la complejidad del estudio de la CCA en un país que no cuenta con un relevamiento poblacional o con seguros estatales de salud. En una revisión efectuada en 2012 se incluyeron diferentes estudios realizados en países como Canadá, Dinamarca, Japón e Italia. En este caso, la prevalencia media hallada de acuerdo con los datos empíricos fue de 2297 por millón de individuos. En cambio, la prevalencia



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

encontrada sobre la base de la extrapolación de estimaciones fue de 3546 casos por millón de adultos. Los autores destacaron la importancia del uso de datos empíricos, así como el nivel elevado de heterogeneidad entre los estudios. Dicha heterogeneidad se relacionó con las definiciones aplicadas y el método empleado para la recolección de datos.

### Limitaciones

La epidemiología de la CCA representa un desafío para los investigadores. Si bien el uso de estudios ecocardiográficos mejoró el diagnóstico de las CC, inclusive durante la etapa fetal, lo cual permitió identificar lesiones silentes, el uso de la ecocardiografía aún no es sistemático. En regiones de bajos recursos, todavía no se aplica en forma universal, lo cual reduce la posibilidad diagnóstica. La oximetría de pulso neonatal complementa la detección temprana de las CC cianóticas, pero su efecto se vincula principalmente con el momento del diagnóstico, que, en la mayoría de los casos, tiene lugar en la infancia.

En algunos estudios sobre la CCA se extrapolaron los datos correspondientes a la prevalencia de CC en pediatría, aunque esto supone una probabilidad de supervivencia que, en muchos casos, no es real. Por lo tanto, esta extrapolación constituye una herramienta rudimentaria de evaluación. Otra limitación que debe considerarse es la heterogeneidad de la población de cada país. Esto impide la generalización de los datos obtenidos en un determinado país a toda la población de pacientes con CCA.

Como ya se mencionó, las CCA son un conjunto heterogéneo de enfermedades, con lo cual el término CCA puede significar distintos cuadros para diferentes investigadores. La consideración de la complejidad de la enfermedad puede resultar útil para identificar a los pacientes con CCA, aunque excluye a los sujetos con diagnósticos más simples. Lo antedicho limita la aplicación de la información en la práctica clínica y excluye a un grupo de individuos que contribuyen con la estimación de las necesidades de la población de pacientes con CCA.

Muchos individuos con CCA presentan cuadros asintomáticos desde su diagnóstico en la infancia. De hecho, en numerosos casos se observa la ausencia de seguimiento clínico hasta la aparición de alguna complicación. Estos pacientes no se encuentran representados en las bases de datos administrativas, ya que la información se centra en la población que utiliza los servicios de salud. Los sistemas de seguimiento de los sujetos con CC desde su nacimiento pueden representar una solución ante esta limitación. Debe tenerse en cuenta que la ausencia de seguimiento no afecta a todos los grupos de pacientes por igual, con lo cual la representación sistemática de la población con CCA también se ve afectada. También se observan diferencias de la frecuencia de seguimiento según la región geográfica considerada.

La consulta de los pacientes con CC puede ser abordada por médicos sin experiencia en CCA, lo cual

se asocia con un riesgo de diagnóstico incorrecto. Esta limitación se observa en los estudios que incluyen el análisis de bases de datos administrativas, ya que la codificación diagnóstica correcta es fundamental. La ausencia de códigos específicos para determinados cuadros se observa en algunas bases de datos y constituye una limitación adicional. También se verifica la superposición de los códigos correspondientes a los cuadros congénitos y no congénitos. La evaluación directa de las historias clínicas puede ser útil para mejorar la precisión, pero no resulta posible en todos los casos.

### Perspectiva futura

Dada la importancia de la investigación epidemiológica para la población de pacientes con CCA, es fundamental contar con datos que permitan comprender la evolución a largo plazo, las necesidades clínicas y la utilización de los servicios de salud. La rentabilidad de las intervenciones terapéuticas tampoco es comprendida en profundidad y requiere un estudio más detallado. Más allá de los avances observados en el campo de la investigación de las CCA, es necesario mejorar la precisión y la aplicabilidad de las estimaciones existentes. La aplicación de criterios universales facilitaría la obtención de información proveniente de diferentes fuentes, en tanto que la informatización de las historias clínicas brinda la oportunidad de identificar a los pacientes con CCA a nivel poblacional. Esto último se aplica a aquellos que acceden al sistema de salud, exclusivamente.

La población de pacientes con CCA se modifica en forma continua, tanto en términos de magnitud como de composición. Esto se relaciona con los avances de las tecnologías genéticas que permiten mejorar los diagnósticos y los tratamientos. También se menciona el futuro aumento de la supervivencia de los pacientes con CCA, especialmente en los países con menos recursos. Los métodos epidemiológicos serán de utilidad para caracterizar a determinados subgrupos de individuos con CCA, como los ancianos. Es necesario, además, mejorar la caracterización de los pacientes con CCA que residen en regiones rurales o aún no evaluadas. Finalmente, los autores destacan que el crecimiento de las redes y medios sociales de comunicación puede cambiar la investigación epidemiológica de las CCA. Estos recursos de comunicación pueden emplearse para la detección y la evaluación periódica de los casos, además de constituir una fuente de información para los pacientes. De todos modos, existen limitaciones considerables que aún deben ser evaluadas.

### Conclusión

La epidemiología de las CCA creció en paralelo con el crecimiento de la población de pacientes que presentan dicha enfermedad. Si bien en la actualidad se cuenta con una cantidad considerable de información, es necesario obtener datos más contundentes sobre la prevalencia y la composición de este grupo de

individuos. Esto permitirá comprender la evolución y las necesidades clínicas de los pacientes. Entre las barreras para lograr dicho objetivo se destaca la ausencia de bases de datos completos que permitan identificar y evaluar a los pacientes en forma periódica. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan crear estrategias para superar las limitaciones y mejorar la atención de la población con CCA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160278](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160278)

#### 4 - Evolución a 30 Días en Pacientes con Embolia Pulmonar Aguda que Discontinuaron el Tratamiento Anticoagulante antes de los 90 Días

Nieto J, Vicente J, Monreal M y colaboradores

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca; Hospital Universitari Germans Trias i Pujols, Badalona, España

[Thirty-Day Outcomes in Patients with Acute Pulmonary Embolism who Discontinued Anticoagulant Therapy before 90 Days]

American Heart Journal 206:1-10, Nov 2018

*Existe una relación inversa entre la duración del tratamiento anticoagulante posterior al diagnóstico de embolia pulmonar y el riesgo de embolia pulmonar fatal, muerte súbita y tromboembolismo venoso.*

En general, los pacientes con embolia pulmonar (EP) aguda reciben tratamiento anticoagulante con el fin de mejorar la evolución clínica. No obstante, dicho tratamiento no tiene lugar en algunos casos debido a la presencia de hemorragias, la necesidad de cirugía, las dudas diagnósticas, las contraindicaciones o la falta de consentimiento por parte del paciente. También pueden observarse complicaciones o discontinuación temprana, antes de cumplirse los 3 meses de tratamiento. Resulta necesario contar con estudios que permitan tomar decisiones clínicas fundamentadas para los pacientes con EP que no reciben o deben discontinuar el tratamiento anticoagulante.

El Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) es una iniciativa en curso, multicéntrica, internacional y observacional que incluye pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) agudo confirmado. La información obtenida permitió evaluar cuestiones vinculadas con la evolución clínica, incluidas las recurrencias, las hemorragias, la mortalidad y los factores de riesgo asociados con dichos eventos. En el presente estudio se analizó dicho registro con el objetivo de evaluar el índice de EP fatal, muerte súbita o recurrencias de TEV sintomático durante los primeros 30 días de seguimiento en pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante o lo discontinuaron en forma temprana.

#### Pacientes y métodos

Los autores evaluaron la información correspondiente a los pacientes con EP aguda sintomática confirmada

incluidos en el RIETE. En dicho registro se reclutan en forma prospectiva individuos con TEV residentes en 24 países. La información correspondiente a dichos pacientes es incluida en una base de datos centralizada mediante un sitio web. Para realizar el presente estudio, los autores seleccionaron los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante luego de una EP aguda (cohorte A) o que recibieron tratamiento, pero lo discontinuaron en forma temprana, antes de los 90 días de seguimiento (cohorte B).

El parámetro principal de evaluación fue la EP fatal, la muerte súbita o el TEV no fatal recurrente durante los primeros 30 días de evolución, en ausencia de tratamiento anticoagulante. Las intervenciones quirúrgicas fueron consideradas recientes si tuvieron lugar durante los 2 meses anteriores al TEV. La inmovilización se definió en pacientes que permanecieron en cama durante 4 días o más durante los 2 meses anteriores al TEV. Las hemorragias fueron definidas como recientes si tuvieron lugar durante los 30 días anteriores al TEV. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, versión 20.

#### Resultados

La cohorte A estuvo integrada por 47 pacientes que no recibieron anticoagulación, en tanto que la cohorte B estuvo integrada por 1348 pacientes que recibieron anticoagulantes durante un período menor de 90 días. En la cohorte A, el 13% de los pacientes presentaba hemorragias activas, el 23% había presentado hemorragias graves durante los 30 días anteriores a la EP, el 21% tenía carcinoma metastásico y el 11%, trombocitopenia. Durante los primeros 30 días de seguimiento, el 87% de los pacientes que no recibían anticoagulantes falleció debido a EP, hemorragias u otros motivos. El resto de los participantes tuvieron hemorragias graves no fatales. El período medio transcurrido desde el diagnóstico de EP hasta el fallecimiento fue de 3 días.

En la cohorte B, el 0.74% de los pacientes presentó una hemorragia activa, el 3.9% había tenido una hemorragia grave reciente, el 27% presentaba un carcinoma metastásico, el 11% padecía insuficiencia renal grave y el 1% tenía trombocitopenia. Además, en el 16% de los casos se constató una hemorragia grave durante la terapia anticoagulante. De acuerdo con lo observado durante los primeros 30 días de seguimiento, el 44% de los pacientes falleció. La causa de la defunción fue la EP, la muerte súbita y la hemorragia. El período medio transcurrido hasta el fallecimiento fue de 29 días. El 9.4% de los pacientes presentó hemorragias graves no fatales, el 1% EP no fatal y el 0.8%, tromboembolismo venoso profundo.

La evaluación de los individuos incluidos en ambas cohortes indicó que el 7.2% presentó alguno de los parámetros de interés durante los primeros

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

30 días de seguimiento. Concretamente, un total de 70 pacientes presentaron una EP fatal, 6 sujetos tuvieron muerte súbita e inesperada, 13 individuos presentaron EP recurrente no fatal y 11 pacientes tuvieron una trombosis venosa profunda. Dichos cuadros fueron más frecuentes en sujetos que habían padecido hemorragias recientes o activas, que presentaban un tiempo de protrombina anormal, insuficiencia renal o un factor de riesgo adicional de hemorragias. La gran mayoría de los eventos consistieron en la EP fatal o la muerte súbita y tuvieron lugar en forma temprana. La duración del tratamiento se correlacionó en forma inversa con la aparición de dichos cuadros.

La realización de un análisis multivariado permitió observar que la ausencia de anticoagulación o el uso de anticoagulantes durante 1 a 7 días se asoció con aumento del riesgo de EP fatal, muerte súbita o recurrencias de TEV sintomático. Los pacientes tratados con anticoagulantes durante 8 a 60 días presentaron riesgo mayor.

La incidencia de dichos eventos se correlacionó en forma inversa con la duración del tratamiento y con el tiempo transcurrido desde la discontinuación de la terapia anticoagulante. Finalmente, el riesgo de EP fatal, muerte súbita o recurrencias de TEV sintomático fue significativamente superior entre los pacientes no tratados con anticoagulantes, en comparación con los que recibieron el tratamiento durante 90 o más días.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el 0.74% y el 3.91% de los pacientes con EP no recibe tratamiento anticoagulante o lo recibe durante menos de 90 días, respectivamente. Esto se asoció con aumento de la frecuencia de fallecimiento relacionado con la EP o TEV recurrente, en comparación con lo hallado ante la administración de anticoagulantes durante 90 días como mínimo. El riesgo de EP fatal, muerte súbita o recurrencias de TEV sintomático fue mayor durante la primera semana de seguimiento y disminuyó con posterioridad. Además, la disminución del riesgo fue exponencial ante la administración de anticoagulantes y se redujo en forma notoria entre los pacientes que cumplieron al menos una semana de tratamiento. La muerte fue especialmente frecuente entre los pacientes que no recibieron anticoagulación. Debe considerarse que los sujetos no tratados tenían características clínicas particulares. En dichos casos, podría evaluarse la aplicación de un filtro en la vena cava inferior.

Tanto la duración del tratamiento anticoagulante como el tiempo transcurrido desde su interrupción influyeron sobre la evolución de los pacientes. Puede indicarse que existe una relación inversa entre la duración del tratamiento y el riesgo de EP fatal, muerte

súbita o recurrencias de TEV sintomático, con lo cual se recomienda administrar anticoagulantes durante al menos unos pocos días.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que, en algunos casos, no se contó con información sobre los motivos de interrupción del tratamiento anticoagulante. Un total de 210 pacientes debió interrumpir el tratamiento, posiblemente por la aparición de hemorragias graves. De ellos, 15 fallecieron debido a la aparición de recurrencias de EP o TEV. Además, se observó que la mitad de los pacientes no recibían un tratamiento adecuado, a pesar de tener características clínicas similares al resto del grupo. Una característica frecuente en la población no tratada fue la insuficiencia renal. Si bien este cuadro puede aumentar el riesgo de hemorragias, no constituye una contraindicación para la administración de tratamiento anticoagulante. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar los motivos de tratamiento insuficiente en estos pacientes. Más allá del motivo de interrupción del tratamiento, puede indicarse que tanto la ausencia de terapia anticoagulante como la discontinuación temprana de esta aumentan el riesgo de TEV potencialmente fatal. Dicho riesgo disminuye considerablemente a medida que transcurren los días de tratamiento anticoagulante. A la hora de aplicar los resultados obtenidos en otras poblaciones de pacientes con EP, los autores recomiendan precaución. Es posible que exista un sesgo de selección de la cohorte evaluada en el presente estudio, ya que los pacientes presentaban cuadros graves que impidieron el uso de anticoagulantes. En consecuencia, el índice elevado de mortalidad podría no ser una característica de otras poblaciones de pacientes. La imposibilidad de seguimiento es otra limitación que debe ser tomada en cuenta al analizar los resultados. Por último, la muerte súbita fue uno de los parámetros principales de evaluación, aunque su causa puede ser variada y no vincularse con la EP. De todos modos, la exclusión de los casos de muerte súbita no modificó en forma significativa los resultados obtenidos.

## Conclusión

Existe una relación inversa entre la duración del tratamiento anticoagulante y el riesgo de EP fatal, muerte súbita o recurrencias de TEV sintomático luego del diagnóstico de EP. Esta información podría ser de utilidad a la hora de tomar decisiones terapéuticas en pacientes que presentan cuadros como las hemorragias, que limitan el uso de anticoagulantes durante las primeras etapas posteriores a una EP.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/160279](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/160279)

## 5 - Revascularización Completa Inmediata en Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST y Enfermedad en Múltiples Vasos Tratados con Intervención Coronaria Percutánea Primaria: Información del Registro ORBI

Pimor A, Auffret V, Le Breton H y colaboradores

CHU Pontchaillou; Université Rennes, Rennes, Francia

[Immediate Complete Revascularization in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the ORBI Registry]

Archives of Cardiovascular Diseases 111(11):656-665, Nov 2018

La revascularización completa inmediata no redujo las tasas de mortalidad total y los eventos cardiovasculares adversos graves intrahospitalarios, mientras que incrementó el riesgo de sangrado grave y trombosis definitiva del stent.

El tratamiento de elección para el infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMEST) es la intervención coronaria percutánea primaria (ICP), y en más del 40% de los casos de IAMEST hay enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos. Este procedimiento permite el restablecimiento rápido del flujo sanguíneo normal en la arteria infartada. En diversos estudios recientes se documentaron los beneficios de la revascularización completa (RC), aunque todavía no se ha establecido el momento óptimo para su realización. Al respecto, un metanálisis reciente publicado en 2016 demostró mejores desenlaces cuando la RC se realizó inmediatamente durante el procedimiento índice, en comparación con la efectuada en etapas posteriores. El objetivo de la presente investigación fue evaluar si la RC inmediata mejora los desenlaces intrahospitalarios en los pacientes con IAMEST con enfermedad de múltiples vasos tratados con ICP.

### Métodos

El diseño del estudio fue de observación y comprendió los datos de un registro de Bretaña, Francia (*Observatoire régional breton sur l'infarctus* [ORBI]) sobre los pacientes ingresados por IAMEST dentro de las 24 horas de comienzo de los síntomas de 9 centros de intervención cardiológica, a partir de junio de 2006. Se recolectó información sobre los datos demográficos, los antecedentes médicos y hemodinámicos, las demoras previas al ingreso y las intrahospitalarias antes de la atención médica, así como la ICP, los tratamientos, las características de los procedimientos y los desenlaces intrahospitalarios. Entre junio de 2006 y diciembre de 2015 se analizaron los datos de 9365 pacientes incluidos en forma consecutiva en el registro ORBI. De ellos, 3412 tuvieron enfermedad de múltiples vasos y se trataron con ICP, los cuales se dividieron en 2 grupos según si se realizó la RC inmediata durante el procedimiento índice. La elección de RC inmediata quedó a criterio del cardiólogo intervencionista durante el procedimiento índice. El IAMEST se definió según la

definición universal de IAM, mientras que se consideró enfermedad de múltiples vasos a la presencia de por lo menos 2 lesiones significativas (50% o más de estenosis del diámetro), inclusive la lesión causal, en diferentes arterias coronarias, con un diámetro de referencia mínimo de 2 mm o más, o una estenosis significativa de la arteria coronaria principal izquierda. La RC inmediata se definió como la ICP exitosa de todas las lesiones significativas en vasos de 2 mm o más durante el procedimiento índice, informada por el cardiólogo intervencionista durante la ICP. El sangrado grave se definió según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC), que se incluyeron en la base de datos del ORBI desde 2011. Se consideró complicación mecánica a la aparición de regurgitación mitral o ruptura del septo ventricular, y el bloqueo auriculoventricular de alto grado fue el de tipo 2 de segundo o tercer grado.

Se compararon los desenlaces intrahospitalarios entre los grupos. El criterio principal de valoración fue la presencia de eventos adversos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés), definidos por la combinación de mortalidad total, IAM no mortal, accidente cerebrovascular (ACV) y estenosis definitiva del stent. Los criterios secundarios de valoración fueron los componentes individuales del criterio principal de valoración y el sangrado grave intrahospitalario.

Con el fin de evaluar el efecto de la RC inmediata, se calcularon los *hazard ratios* (HR) ajustados, con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante regresión de Cox multivariada. Los modelos multivariados se ajustaron, en primer lugar, por el puntaje de propensión y, posteriormente, por ese puntaje y todas las variables vinculadas con el procedimiento instrumental y las complicaciones intrahospitalarias que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado. Se realizaron análisis de sensibilidad para confirmar los hallazgos del análisis principal.

### Resultados

En total, 3412 pacientes (mediana de edad 65 años, 21% de mujeres) incluidos en el registro ORBI y tratados con ICP, tuvieron enfermedad en múltiples vasos (2145, 62.9% de 2 vasos y 1267, 37.1% de 3 vasos). En 98 individuos (2.9%) se realizó RC inmediata, mientras que 3314 (97.1%) presentaron revascularización incompleta después del procedimiento índice. No hubo diferencias entre los grupos en las comorbilidades basales, pero el grupo de RC inmediata tuvo mayor probabilidad de presentar IAM anterior (54.1% contra 34.6%,  $p < 0.001$ ) A pesar de la atención más rápida (74 contra 100 minutos), en el grupo de RC inmediata, fue más frecuente la clase Killip III o IV (21.6% contra 6.9%,  $p < 0.001$ ).

Solamente 151 pacientes (4.7%) en el grupo de revascularización incompleta fueron sometidos a ICP de múltiples vasos durante el procedimiento índice.

En 305 personas (9.2%) del grupo de revascularización incompleta durante la hospitalización índice se realizó ICP secundaria. La duración de la internación en la unidad de cuidados intensivos y los días de hospitalización totales fueron similares entre los grupos.

La insuficiencia cardíaca grave (clase III o IV de Killip) fue más frecuente en el grupo de RC inmediata (29.6% contra 13.5%,  $p < 0.001$ ), pero no hubo diferencias entre los grupos en la aparición de insuficiencia cardíaca grave intrahospitalaria (7.1% contra 6%,  $p = 0.64$ ). La presencia de lesiones significativas en la arteria coronaria principal izquierda fue superior en el grupo de RC inmediata (24.5% contra 6.7%,  $p < 0.001$ ), al igual que la enfermedad de 3 vasos (38.1% contra 3.1%,  $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de complicaciones del IAMEST entre los grupos. El criterio principal de valoración (MACE) se observó en 278 individuos (8.1%): 14 (14.3%) en el grupo de RC inmediata y 264 (8%) en el grupo de revascularización incompleta ( $p = 0.039$ ). Luego del ajuste por el puntaje de propensión, no hubo una diferencia significativa entre los grupos en la aparición de MACE (HR: 0.51, IC 95%: 0.23 a 1.14;  $p = 0.10$ ); el modelo con el ajuste total arrojó resultados similares (HR: 0.64, IC 95%: 0.31 a 1.35;  $p = 0.24$ ). Cuando se excluyeron a los pacientes con una lesión significativa de la arteria coronaria principal izquierda hubo una tendencia hacia la disminución de los MACE en el grupo de RC inmediata.

La tasa de mortalidad total intrahospitalaria fue del 6.6% en la población total. En el grupo de revascularización incompleta se produjeron 213 fallecimientos (6.4%), en comparación con 12 (12.2%) del grupo de RC inmediata ( $p = 0.037$ ). Después del ajuste por el puntaje de propensión, la RC inmediata se asoció con una tasa de mortalidad total intrahospitalaria inferior (HR: 0.36, IC 95%: 0.14 a 0.89;  $p = 0.03$ ), pero luego del ajuste total no se encontró una diferencia significativa entre los grupos en la mortalidad intrahospitalaria (HR: 0.52, IC 95%: 0.23 a 1.16;  $p = 0.11$ ). El análisis de subgrupos indicó un efecto beneficioso de la RC inmediata en la mortalidad intrahospitalaria cuando se excluyeron las personas de alto riesgo. Se observaron tasas similares de reinfarto y ACV entre los grupos, mientras que las incidencias crudas de trombosis del *stent* (4.1% contra 1.1%,  $p = 0.029$ ) y el sangrado grave (14.3% contra 2.5%,  $p < 0.001$ ) fueron superiores en el grupo de RC inmediata. Luego del ajuste por el puntaje de propensión o el ajuste completo, la RC inmediata permaneció como asociada significativamente con la trombosis del *stent* y el sangrado grave.

## Discusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indicaron que la RC inmediata se realizó raramente en la práctica clínica y, cuando se llevó a cabo, fue con mayor frecuencia en los pacientes de

alto riesgo, con enfermedad cardíaca grave o lesión en la arteria coronaria principal izquierda. Después del ajuste, esta estrategia no produjo una disminución en la mortalidad o los MACE intrahospitalarios y se asoció con tasas superiores de sangrado grave y trombosis definitiva del *stent*. Los pacientes de bajo riesgo, especialmente aquellos sin lesiones significativas en la arteria coronaria principal izquierda, pueden beneficiarse de la RC inmediata. Un porcentaje significativo de pacientes sometidos a RC inmediata se presentaron con una clase III o IV de Killip. La RC inmediata se asoció con una tasa de mortalidad más alta, en comparación con la intervención solamente del vaso causal y con la revascularización intrahospitalaria en etapas. El riesgo de trombosis definitiva del *stent* fue superior en el grupo de RC inmediata, lo cual puede explicarse por el estado protrombótico y proinflamatorio en el IAMEST, especialmente en los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Las principales limitaciones de esta investigación fueron su diseño retrospectivo y no aleatorizado.

## Conclusión

En conclusión, según datos del registro ORBI francés, la RC inmediata no redujo las tasas de mortalidad total y los MACE intrahospitalarios, mientras que incrementó el riesgo de sangrado grave y trombosis definitiva del *stent*. No obstante, las tasas de mortalidad total y de MACE tendieron a ser inferiores con la RC inmediata cuando se excluyeron los pacientes con lesiones significativas de la arteria coronaria principal izquierda o el *shock* cardiogénico al ingreso. Es necesaria la realización de más estudios aleatorizados y prospectivos para dilucidar el momento óptimo para efectuar la RC.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160280](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160280)

## 6 - Valor Diagnóstico y Pronóstico de los Valores de Corte Específicos según el Sexo y la Edad para la Troponina T de Alta Sensibilidad en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST

Widera C, Giannitsis E, Meyer S y colaboradores

Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg; University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania

[Diagnostic and Prognostic Value of Sex- and Age-Specific Cutpoints for High-Sensitivity Troponin T in non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome]

International Journal of Cardiology 275:13-19, Ene 2019

La aplicación de valores de corte específicos según el sexo ante la medición de los niveles de troponina T aumenta la sensibilidad diagnóstica al evaluar a las pacientes de sexo femenino con síndrome coronario agudo. No obstante, disminuye la especificidad.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) tiene lugar ante un aumento del nivel de troponina T

cardíaca (TnTc) por sobre el límite máximo de referencia. Dicho límite se fija en el percentil 99 correspondiente a la población normal. El indicador estandarizado empleado en la actualidad para el diagnóstico del IAM se obtiene mediante pruebas de alta sensibilidad para la detección de troponina T o I (hs-TnTc o hs-TnIc), con una precisión menor o igual al 10% ante el cálculo del coeficiente de variación.

Los valores de referencia empleados para el diagnóstico de isquemia y necrosis miocárdica son inferiores en mujeres sanas, en comparación con hombres sanos. Esto suscitó la evaluación del límite máximo de referencia para el diagnóstico de IAM según el sexo. La edad también afecta dicho límite. En la actualidad no se presta atención a dichos parámetros, lo cual se debería a la falta de información sobre su utilidad pronóstica, entre otros factores. La presentación clínica observada en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es heterogénea y se asocia con un riesgo considerable, lo cual indica la importancia de evaluar el cuadro clínico en forma adecuada. De hecho, la clasificación de los pacientes según el riesgo es necesaria para definir el tratamiento. En la actualidad se recomienda el cálculo del puntaje *Global Registry for Acute Coronary Events* (GRACE) para guiar la conducta terapéutica. No obstante, dicho puntaje no incluye la consideración del sexo.

En el presente estudio los autores evaluaron los valores de corte específicos para la hs-TnTc según el sexo y la edad, para el diagnóstico y el pronóstico del SCASEST. Luego, se empleó la elevación de los marcadores cardíacos para calcular el puntaje GRACE.

## Pacientes y métodos

Participaron 1146 pacientes con SCASEST. El diagnóstico de IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) tuvo lugar ante el aumento o la disminución del nivel de TnTc, con la obtención de al menos un valor por sobre el percentil 99 del límite máximo de referencia. En este caso, se empleó un valor de corte de 14 ng/l. La angina inestable se definió ante la obtención de niveles de TnTc inferiores al percentil 99 del límite máximo de referencia o ante el aumento persistente del nivel de TnTc. Asimismo, los pacientes debían presentar algún signo electrocardiográfico de isquemia miocárdica, antecedente de enfermedad coronaria o estenosis coronaria mayor o igual al 50%.

Los biomarcadores evaluados incluyeron la hs-TnTc y la porción N-terminal de pro-péptido natriurético tipo B (NT-proPNB), la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) y la cistatina C. Los pacientes fueron evaluados durante un período de seguimiento de 6 meses, durante los cuales se analizaron los eventos cardiovasculares, la necesidad de internación y el fallecimiento. El puntaje GRACE fue empleado con el fin de calcular el riesgo acumulado de mortalidad e IAM no fatal durante un período de seguimiento de 6 meses. El aumento del riesgo cardíaco se consideró ante la obtención de un nivel de hs-TnTc mayor o igual a 14 ng/l como valor de corte de referencia para ambos sexos.

El valor diagnóstico y pronóstico de los valores de corte correspondientes al nivel de hs-TnTc según el sexo en pacientes con SCASEST fue definido en un límite máximo de referencia de 15.5 ng/l y 9 ng/l para hombres y mujeres, respectivamente. También se analizó el nivel de hs-TnTc según el sexo y la edad, con valores de corte de 17 ng/l para los hombres de 50 a 64 años y para las mujeres de 65 años en adelante, y de 31 ng/l para los hombres de 65 años en adelante. El resto de los pacientes fueron evaluados mediante un valor de corte estándar de 14 ng/l. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa STATA.

## Resultados

La aplicación de un valor de corte estándar mayor de 14 ng/l correspondiente al nivel de hs-TnTc resultó en el diagnóstico de angina inestable e IAMSEST en el 25.4% y 74.6% de los hombres y en el 31.3% y 68.8% de las mujeres, respectivamente. La evaluación diagnóstica también se llevó a cabo mediante la aplicación de un valor de corte correspondiente al nivel de hs-TnTc de 9 ng/l en mujeres y de 15 ng/l en hombres. Dichos resultados se compararon con los valores obtenidos ante la aplicación del valor de corte estándar. El resultado indicó un índice de probabilidad positivo (IP+) para el diagnóstico de IAMSEST de 2.04 en mujeres, y un índice de probabilidad negativo (IP-) de 0.05 en hombres.

La clasificación diagnóstica ante la consideración de un valor de corte correspondiente al nivel de hs-TnTc de 17 ng/l o 14 ng/l en mujeres de 65 años en adelante arrojó un IP- de 0.09. En cuanto a los hombres de 50 a 64 años, el IP- fue 0.08, y en hombres mayores de 65 años el IP- fue 0.32. El riesgo estimado mediante el puntaje GRACE ante la aplicación de valores de corte específicos según el sexo arrojó valores sistemáticamente superiores para las mujeres hasta un nivel de riesgo de 0.1. Para los niveles de riesgo mayores de 0.1, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos. La aplicación de los valores de corte para el nivel de hs-TnTc específicos según el sexo y la edad arrojó un riesgo sistemáticamente superior entre las mujeres, en comparación con los hombres. Las fracciones correspondientes a los verdaderos positivos y los falsos positivos fueron superiores entre las mujeres, en comparación con los hombres.

La obtención de un puntaje GRACE mayor de 140 constituye un criterio de alto riesgo e indica la necesidad de aplicar estrategias terapéuticas invasivas en pacientes con SCASEST. El beneficio clínico potencial obtenido ante la aplicación de valores de corte para los niveles de hs-TnTc específicos fue estimado según el sexo o la edad al calcular el puntaje GRACE. El beneficio neto específico según el sexo fue -0.02 y -0.03 para las mujeres y los hombres,



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

respectivamente. En líneas generales, la aplicación de valores de corte específicos para el sexo aumentó el porcentaje de mujeres con resultados mayores de 140 ante el cálculo del puntaje GRACE. En cambio, la aplicación de valores de corte específicos para el sexo y la edad resultó en un cambio inverso del puntaje GRACE, con la obtención de un resultado menor de 140 en hombres. En hombres, el uso de valores de corte específicos no resultó significativamente superior en comparación con el uso de los valores de corte estándar. En cambio, entre las mujeres se observó que el uso de los valores de corte específicos según el sexo es inferior, en comparación con el empleo de los valores estándar. Sin embargo, la utilización de valores de corte específicos según el sexo y la edad fue superior entre las mujeres.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la aplicación de valores de corte dependientes del sexo para los valores de hs-TnTc a la hora de efectuar el diagnóstico de IAMSEST aumenta la probabilidad de obtener un diagnóstico positivo en mujeres. En cambio, disminuye la probabilidad de obtener un diagnóstico positivo en hombres. La consideración de valores de corte específicos para el sexo y la edad resultó en una disminución moderada del diagnóstico de IAMSEST en hombres de 65 años en adelante, en tanto que redujo considerablemente el diagnóstico en mujeres de 65 años en adelante y en hombres de 50 a 64 años. Dichos resultados fueron obtenidos en comparación con la aplicación de los valores de corte estándar.

Los resultados mencionados indican la existencia de diferencias según el sexo al estimar la aplicación de valores de corte para el nivel de hs-TnTc específicos para el sexo o para el sexo y la edad a la hora de calcular el puntaje GRACE. Estos hallazgos permiten formular hipótesis acerca de las diferencias del nivel de troponinas según el sexo y su importancia pronóstica en pacientes con SCA. Debe considerarse que, más allá de las diferencias del nivel de troponinas según el sexo, existen factores adicionales como la edad, la función renal, las comorbilidades y la anatomía coronaria, que influyen sobre las estimaciones.

La probabilidad más elevada de IAMSEST observada ante la aplicación de valores de corte para el nivel de hs-TnTc específicos según el sexo permiten cuestionar la relevancia clínica de los niveles estandarizados y unisex empleados en la práctica clínica. El uso de valores específicos según el sexo se asoció con una disminución de la especificidad y el valor predictivo positivo, y con un aumento del índice de falsos positivos en mujeres; esto no fue observado en hombres. No obstante, el índice de resultados verdaderos positivos no difirió entre ambos sexos ante la aplicación de los valores de corte específicos o estándar.

La aplicación del valor de corte unisex arrojó una cantidad de intervenciones percutáneas coronarias

significativamente inferior entre las mujeres, en coincidencia con lo informado en estudios anteriores.

La clasificación de los pacientes con SCASEST según el riesgo es importante con el fin de definir el tratamiento a administrar. La aplicación de valores de corte específicos según el sexo para el nivel de hs-TnTc resultó en la reclasificación de una proporción mayor de mujeres, en comparación con los hombres. El uso de valores de corte específicos según el sexo y la edad produjo un aumento superior del beneficio neto y la utilidad relativa en mujeres, en comparación con los hombres. De todos modos, se cuestiona la utilidad de la aplicación de parámetros específicos según el sexo o la edad en la práctica clínica.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la ausencia de información detallada sobre el tratamiento farmacológico que recibían los pacientes en el momento de la admisión. Tampoco se contó con información angiográfica. El período de seguimiento fue de 6 meses, lo cual impidió obtener información adicional de interés.

### Conclusión

El uso de valores de corte específicos según el sexo ante la evaluación del nivel de hs-TnTc aumentó la sensibilidad y disminuyó la especificidad diagnóstica en mujeres. La consideración adicional de la edad mejoró la clasificación según el riesgo, aunque no se observaron beneficios significativos en términos de modificación del plan terapéutico. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan definir la utilidad pronóstica de la aplicación de parámetros específicos según la edad y el sexo para la evaluación de los pacientes con SCA.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/160281](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/160281)

## 7 - Eficacia Dependiente de la Dosis de los Betabloqueantes en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica y Fibrilación Auricular

Campodonico J, Piepoli M, Agostoni P y colaboradores

Centro Cardiologico Monzino-IRCCS, Milán; G da Saliceto Hospital, Piacenza; University of Milano, Milán, Italia

[Dose-Dependent Efficacy of Beta-Blocker in Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation]

*International Journal of Cardiology* 273:141-146, Dic 2018

*La insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular permanente son enfermedades asociadas que suelen tratarse con betabloqueantes, aunque se discute respecto de la eficacia de este tratamiento.*

La fibrilación auricular (FA) permanente y la insuficiencia cardíaca (IC) son trastornos asociados, sobre todo en los casos más graves de esta última, en los que su incidencia llega al 50% de los pacientes. Si bien no afecta el pronóstico de la IC, influye sobre el

tratamiento. Recientemente se cuestionó el empleo de betabloqueantes (BB) y su efecto sobre la supervivencia en estos pacientes, a pesar de que son los fármacos de elección para el tratamiento de la IC.

Además, como los efectos de los BB sobre la IC dependen de la dosis, cuanto más altas sean estas, mayor será la tasa de supervivencia. La dosis óptima se desconoce y la mayoría de los ensayos clínicos abocados a comprender la eficacia de los BB no cubrieron este objetivo en los pacientes con IC y FA concomitante. La única información proviene de estudios observacionales o subanálisis de ensayos en pacientes con IC.

El objetivo de este trabajo fue analizar los datos del *Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index* (MECKI, índice de ejercicio metabólico cardíaco y renal) en pacientes con IC capaces de ejecutar una prueba de ejercicio cardiopulmonar. Se identificaron pacientes con IC y FA permanente y se comparó la supervivencia entre los que recibieron BB y los que no. Se obtuvieron, además, los factores predictivos del resultado en relación con las dosis administradas.

## Métodos

Se analizaron los datos de 965 pacientes con IC y FA permanente reclutados en la base de datos MECKI, incorporados en 23 centros cardiológicos de Italia. Estos pacientes tenían clase NYHA I-IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% y podían realizar una prueba de ejercicio cardiopulmonar.

El objetivo del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, trasplante cardíaco urgente o dispositivo de asistencia ventricular izquierda. En una primera etapa se evaluó el pronóstico de los individuos tratados con BB y de los que no recibieron estos fármacos. Se realizaron curvas de supervivencia normalizadas por factores de confusión, como captación de oxígeno al pico del ejercicio ( $VO_2$  pico), cociente de ventilación/producción de  $CO_2$  ( $VE/VO_2$ ), pendiente de la relación, natremia, hemoglobinemia, FEVI, y tasa de filtración glomerular renal. Estas curvas fueron normalizadas también para los tratamientos que resultaron estadísticamente significativos entre los grupos.

En una segunda etapa se analizaron las diferencias en las tasas de supervivencia entre los pacientes tratados con BB no selectivos (carvedilol) y los medicados con BB selectivos para receptores beta-1, como bisoprolol, metoprolol y nebivolol. Se evaluó, además, el papel de una dosis diaria de BB al agrupar a los pacientes según la dosis equivalente de carvedilol (dosis de metoprolol por 4 y dosis de nebivolol o bisoprolol por 5): el grupo 1 recibió 12.5 mg/día; el grupo 2, entre 12.5 y 25 mg/día, y el grupo 3, más de 25 mg/día.

Se realizó el seguimiento de acuerdo con un programa de abordaje de IC local que finalizó con la última evaluación clínica o al alcanzar el objetivo del estudio.

El objetivo de asociación se calculó con un análisis de regresión de Cox y los resultados se presentaron

como *hazard ratios* (HR). Se estableció la significación estadística en un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Un 84% de los pacientes eran varones, con una edad promedio de  $67 \pm 11$  años. La IC fue una miocardiopatía en el 39% de los casos y el 81% de los pacientes recibieron BB, mientras que el 19% restante no fue medicado con estos fármacos. El seguimiento duró 1312 días, en promedio, en la totalidad de la población.

Se registraron 224 (23%) eventos en la población total, 163 (21%) en los pacientes que recibieron tratamiento con BB y 61 (34%) en los que no los recibieron.

A los 10 años de seguimiento, se observó una tasa de 49 eventos cada 1000 personas/año en los pacientes que recibieron BB, contra 79 eventos cada 1000 personas/año en los que no lo hicieron ( $p < 0.01$ ). El análisis de supervivencia determinó que los pacientes tratados tenían un mejor resultado que quienes no recibieron BB (HR = 0.477;  $p < 0.0001$  ajustado por variables de MECKI y por tratamiento).

El 47% de los pacientes tratados recibió carvedilol; 47%, bisoprolol; 4%, metoprolol, y 2%, nebivolol. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de acuerdo con la selectividad del fármaco administrado. Se observó una tendencia hacia una pendiente de  $VE/VO_2$  menor en los pacientes tratados con carvedilol.

Recibieron dosis bajas de BB 286 pacientes; dosis intermedias, 199 y dosis altas, 144 enfermos; estos últimos eran más jóvenes, tenían un índice de masa corporal y un  $VO_2$  pico más altos y una terapia contra la IC optimizada. A los 10 años, la tasa de eventos fue de 27 cada 1000 personas/año para los pacientes que recibieron dosis altas, de 41 cada 1000 personas/año para los tratados con dosis intermedias y de 45 cada 1000 personas/año para los que recibieron dosis bajas. El análisis de supervivencia a los 10 años encontró resultados progresivamente mejores conforme se incrementaba la dosis de BB (HR = 0.296, 0.496 y 0.490 para las dosis altas, intermedias y medias frente a los pacientes no tratados;  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  y  $p < 0.001$ , respectivamente).

## Discusión

Este estudio demostró que los pacientes con IC y FA permanente tratados con BB tienen mejor pronóstico. La mejora en la supervivencia tiene una relación proporcional con el aumento de la dosis diaria, con independencia de la selectividad del agente administrado.

La FA es un trastorno frecuente en los pacientes con IC, en particular en la IC grave. Sin embargo, los trabajos previos encontraron que es un marcador de IC grave que no afecta el pronóstico, aunque se



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

conoce que la restauración del ritmo sinusal mejora el rendimiento físico. Algunos trabajos previos informaron que, a diferencia de lo encontrado en este estudio, no habría una mejora en la supervivencia al tratar a estos pacientes con BB, con independencia de la reducción de la tasa cardíaca y la mejora de la FEVI. Los metanálisis recientes proveen hallazgos que confirman este hecho, aunque se han publicado resultados que afirman lo contrario.

Este estudio demuestra que hay un beneficio en la supervivencia en los pacientes con IC y FA permanente si son tratados con BB, con un efecto dependiente de la dosis. El seguimiento fue prolongado y los pacientes se mantuvieron estables clínica y terapéuticamente. Además, los sujetos no tratados con BB recibieron terapias poco intensivas. Los tiempos largos de seguimiento permitieron la realización de cambios en el régimen terapéutico para agregar BB, retirarlos o cambiar la dosis. Sin embargo, las curvas de supervivencia entre los pacientes tratados y los no tratados tienen una divergencia progresivamente mayor en el momento de comenzado el seguimiento.

La selectividad de los fármacos no se asoció con diferencias en el pronóstico, en contraposición a lo indicado por algunos trabajos recientes. No obstante, la elección del tratamiento fue casual e independiente de cualquier aparato fisiológico entre pacientes y fármacos. Una combinación de este tipo podría haber mejorado la capacidad de hacer ejercicio físico y el pronóstico.

Los BB son moléculas muy empleadas en el tratamiento de la IC, con un efecto dependiente de las dosis, y las guías clínicas recomiendan un aumento progresivo de estas. Sin embargo, no se han hecho recomendaciones respecto de la estrategia por emplear en los pacientes con IC y FA. Los datos de MECKI incluyen a pacientes estables y con tratamiento optimizado en centros donde la titulación de la dosis es obligatoria. Las observaciones de este estudio sustentan el aumento de dosis en esos pacientes, dado el beneficio proporcional en la supervivencia.

Ya se señalaron los factores confundidores que deben tenerse en cuenta: captación de oxígeno al pico del ejercicio ( $VO_2$  pico), cociente de la ventilación/producción de  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ), pendiente de la relación, natremia, hemoglobinemia, FEVI y tasa de filtración glomerular renal; todos fueron predictivos de IC y se emplearon para la predicción de la supervivencia. En el análisis original, el tratamiento farmacológico no aportó nada al pronóstico.

Entre las limitaciones del estudio se mencionan su carácter observacional, la falta de datos respecto de la concentración del péptido natriurético B y sus precursores y el sesgo que aporta la inclusión solo de pacientes capaces de realizar la prueba de ejercicio.

En conclusión, al realizar un análisis retrospectivo en el que se controlaron algunos potenciales confundidores, se encontró que en los pacientes con IC y FA permanente los BB se asocian con una mejora

de la supervivencia, con un efecto dependiente de la dosis e independientemente de la selectividad beta. Son necesarios estudios controlados con placebo y a doble ciego para confirmar este hecho.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159444](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159444)

## 8 - Revascularización Incompleta en el Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST

Burgess S, French J, Juergens C y colaboradores

**American Heart Journal** 205:31-41, Nov 2018

No hay consenso sobre la oportunidad de tratamiento de la estenosis de vasos coronarios no responsables y la importancia de su revascularización completa en pacientes con infarto agudo de miocardio asociado con elevación del segmento ST (IAMEST) después de la revascularización del vaso responsable. Los pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos tienen mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos (ECV). Diversos estudios controlados y aleatorizados, aunque pequeños, hallaron reducciones significativas de los ECV en los pacientes con revascularización completa precoz.

Los expertos sostienen que los fenómenos proinflamatorios desencadenados por el IAMEST producen desestabilización de las placas ateromatosas en vasos coronarios no responsables y que la intervención coronaria percutánea (ICP) precoz en ellos evita la expansión de estos fenómenos. El tratamiento de las estenosis en vasos no responsables puede, además, facilitar la perfusión colateral de la zona infartada y proteger el miocardio de un daño ulterior.

Los riesgos de la revascularización completa precoz incluyen la prolongación del tiempo de los procedimientos, el aumento de la exposición a los rayos, el potencial de daño renal por el uso de contraste, la sobreestimación del grado de estenosis por la presencia de fármacos vasoactivos y el mayor riesgo de errores del operador por fatiga.

Las recomendaciones se ven obstaculizadas, además, por la falta de consenso para definir revascularización completa. El puntaje rSS (*residual SYNTAX [Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery] Score*) se ha utilizado para cuantificar el peso relativo de la enfermedad coronaria no tratada en los pacientes con IAMEST. En estos enfermos, un puntaje rSS > 8 se asocia con mayor morbimortalidad.

La hipótesis de los autores de este estudio fue que el puntaje rSS puede cuantificar con exactitud la extensión y la complejidad de la enfermedad coronaria residual en vasos no responsables en pacientes con IAMEST y que puede determinar las implicaciones pronósticas de la revascularización incompleta.

El estudio se realizó en un hospital de Sídney, Australia, entre 2010 y 2014. Se incluyeron pacientes consecutivos, no aleatorizados, que habían ingresado para ICP, con estenosis de la arteria coronaria principal izquierda, *shock* cardiogénico y oclusiones totales crónicas. Se excluyeron los pacientes a quienes se les realizó angiografía, pero no ICP, o que tuvieron ICP seguida de cirugía coronaria. Se incorporaron 589 individuos al estudio. Este fue aprobado por el comité

institucional de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes fueron tratados por sus médicos de acuerdo con las normas del hospital. Los puntajes rSS fueron calculados por cardiólogos intervencionistas enmascarados a la evolución del paciente. El sistema de puntaje SYNTAX evalúa el grado de estenosis coronaria y el número de arterias afectadas y su ubicación, y otorga un puntaje de complejidad basado en un algoritmo específico. El puntaje fue calculado en forma independiente por 2 investigadores, con la intervención de un tercero en caso de no alcanzar un consenso. El puntaje rSS dividió a los pacientes en tres grupos: revascularización completa (rSS = 0), revascularización incompleta con baja carga de enfermedad residual (rSS entre 1 y 8) y revascularización incompleta con alta carga de enfermedad residual (rSS > 8). Se definieron diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo según las recomendaciones internacionales de referencia.

El seguimiento se realizó mediante el contacto con el paciente, con familiares o con sus médicos de cabecera. Se registraron los ECV, la mortalidad por causa cardíaca, la mortalidad por todas las causas, los IAM, los accidentes cerebrovasculares (ACV) y los procedimientos de revascularización no programados.

El cálculo del tamaño muestral indicó la necesidad de analizar a 470 pacientes para demostrar una diferencia significativa de las variables principales de resultado (muerte de causa cardíaca o IAM) a los 2 años, con una potencia del 80%, nivel de significación del 5% y reducción de riesgo del 40%. El número necesario para demostrar diferencias solo para el IAM fue de 553 pacientes y de 1408 sujetos para la muerte por causa cardíaca solamente.

Las variables continuas se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar (DE) y como medianas con rangos intercuartílicos (RIC). Las variables continuas se compararon con ANOVA unilateral o con la prueba de Kruskal-Wallis. Los datos categóricos se informaron como frecuencias y porcentajes y se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado o la prueba exacta de Fisher. La prueba del coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para el análisis de datos no paramétricos. La regresión multivariada de Cox se usó para identificar los factores de riesgo independientes. Para evaluar la exactitud predictiva de cada modelo multivariado se utilizaron los residuos de Schoenfeld, el índice de concordancia y la prueba de la D de Somers. El análisis no paramétrico de las curvas ROC se llevó a cabo para evaluar la exactitud predictiva del puntaje rSS para cada variable de resultado. Un valor de  $p < 0.05$  para pruebas bilaterales se consideró significativo.

Se incluyeron en el estudio 589 pacientes que fueron seguidos por una mediana de 3.5 años (RIC 2.6 años).



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

La mediana de edad fue de 58.8 años (RIC 16.8 años), 79% eran hombres, 22% tenían diabetes y 54% eran fumadores. Un 8% de los pacientes había tenido un IAM previo. Los criterios para definir el puntaje rSS se alcanzaron por consenso en el 70% de los casos.

Los pacientes con un puntaje rSS alto tendieron a tener un puntaje SYNTAX basal más alto, enfermedad de múltiples vasos, edad avanzada, insuficiencia renal e hipertensión, y tuvieron menor probabilidad de ser fumadores y de presentar una lesión de la coronaria descendente anterior izquierda.

La mayoría de los pacientes (67%) tuvieron revascularización completa o enfermedad residual de baja carga (rSS = 0: 25%; rSS entre 1 y 8; 42%). El 33% restante tuvo enfermedad residual de alta carga (rSS > 8). Se halló una asociación moderada entre el puntaje SYNTAX basal y el puntaje rSS ( $\rho$  de Spearman = 0.64;  $p < 0.001$ ). La revascularización incompleta fue más frecuente en los pacientes con puntaje SYNTAX basal alto.

En el 76% de los pacientes (451 de 589) se identificó una estenosis  $\geq 50\%$  en una arteria no responsable. El número de lesiones no responsables (media  $\pm$  DE) fue  $2.4 \pm 1.5$ ; 168 pacientes tuvieron una lesión; 119 individuos, 2 lesiones; 68 sujetos, 3 lesiones; 54 pacientes, 4 lesiones, y 44 enfermos,  $\geq 5$  lesiones. De las 1061 lesiones no responsables, 10% (108) fueron tratadas con revascularización programada, ya sea simultánea o en un procedimiento escalonado y 953 lesiones fueron tratadas médicamente. El grado de estenosis fue  $\geq 70\%$  en el 78% y entre 50% y 70% en el 23%.

Entre los pacientes con revascularización incompleta, aquellos con un puntaje rSS > 8 tuvieron más lesiones no responsables que aquellos con un puntaje rSS de entre 1 y 8. Estas lesiones no responsables tuvieron mayor prevalencia de oclusiones totales crónicas, calcificación grave, longitud mayor de 20 mm, bifurcación y tortuosidad.

Se registró muerte por cualquier causa o IAM no mortal en 51 pacientes (26%) con puntaje rSS > 8, frente a 38 individuos (15%) con puntaje rSS de entre 1 y 8, y frente a 8 pacientes (5%) con puntaje rSS = 0 ( $p < 0.001$ ). Los pacientes con puntaje rSS > 8 tuvieron mayores tasas de mortalidad de causa cardíaca, mortalidad por todas las causas, IAM, ECV graves, revascularización no programada, angina e insuficiencia cardíaca congestiva. En comparación con los pacientes con puntaje rSS de entre 1 y 8, los sujetos con revascularización completa (rSS = 0) tuvieron menor prevalencia de mortalidad por IAM (5% frente a 15%,  $p = 0.002$ ), menor tasa de ECV graves (15% frente a 26%;  $p = 0.010$ ) y menor tasa de IAM (5% frente a 13%;  $p = 0.009$ ). El puntaje rSS > 8 mostró un riesgo de mortalidad por IAM 5 veces superior al puntaje rSS = 0, mientras que el puntaje rSS de entre 1 y 8 mostró un riesgo 3 veces superior. La presencia

de insuficiencia renal y diabetes se asoció también con mayor riesgo. Los resultados del análisis del área bajo la curva ROC mostraron la adecuada capacidad predictiva del valor discriminatorio de rSS > 8.

Para los autores, este estudio demuestra que en los pacientes con IAMEST tratados con ICP primaria o con ICP luego del tratamiento fibrinolítico, un puntaje rSS  $\geq 1$  indica una revascularización incompleta y se asocia con tasas aumentadas de mortalidad por causa cardíaca y de IAM en el seguimiento a los 4 años. La revascularización incompleta se asoció también con tasas aumentadas de mortalidad por todas las causas, muerte por causa cardíaca, IAM, ECV graves, revascularización no programada, angina e insuficiencia cardíaca congestiva. Las diferencias entre los grupos aparecieron dentro de los 30 días de seguimiento, lo que sugiere la importancia del momento en que se realiza la ICP sobre vasos no responsables. La asociación entre revascularización incompleta y resultados adversos se hizo en un modelo multivariado de Cox después de ajustar diversas variables de confusión. En los pacientes con un puntaje rSS > 8, al menos el 25% tuvo IAM o muerte de causa cardíaca dentro de los 4 años.

Los autores indican que los resultados del estudio demuestran que la revascularización incompleta de las arterias coronarias tiene un impacto significativo sobre el riesgo de IAM y de mortalidad por causa cardíaca. Los puntajes rSS = 0, de 1 a 8 y > 8 se correlacionaron con estos riesgos tanto en la enfermedad coronaria de vaso único (6%, 14% y 30%, respectivamente;  $p = 0.011$ ) como en la enfermedad coronaria de múltiples vasos (0%, 16% y 26%, respectivamente;  $p = 0.032$ ).

Este estudio confirma los hallazgos de trabajos previos que informaron que la presencia de oclusión total crónica era una de las razones más comunes de revascularización incompleta. En este estudio, la oclusión total crónica en un vaso no responsable tuvo una probabilidad 6.5 veces mayor de estar presente en los pacientes con puntaje rSS > 8, en comparación con aquellos con puntaje rSS entre 1 y 8.

Los autores señalan algunas limitaciones del estudio: se trata de un estudio con datos de pacientes no aleatorizados; no se realizaron evaluaciones funcionales (como la reserva de flujo fraccional) en la revascularización de vasos no responsables; la tasa de endoprótesis farmacoactivas utilizadas en el estudio fue menor que la de la práctica cardiológica habitual; los pacientes con IAMEST no fueron incluidos en la validación inicial del puntaje SYNTAX.

En conclusión, la revascularización coronaria incompleta es un determinante significativo del pronóstico en los pacientes que sufrieron un IAMEST. El puntaje rSS refleja el grado de revascularización incompleta y es un factor predictivo independiente de mortalidad cardíaca a largo plazo, IAM, mortalidad por todas las causas, ECV graves y procedimientos de revascularización no programados en pacientes con IAMEST. Ese puntaje puede utilizarse para definir el grado de revascularización incompleta y el momento

de las intervenciones. Los pacientes con un puntaje  $rSS > 8$  tienen mal pronóstico y se recomienda un abordaje intensivo de las lesiones coronarias en los vasos no responsables.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160275

## 9 - Embarazo y Válvulas Cardíacas Protésicas

Batra J, Itagaki S, Egorova N y colaboradores

*American Journal of Cardiology* 122(10):1738-1744, Nov 2018

En mujeres con enfermedad de las válvulas cardíacas grave se recomienda el remplazo valvular antes del embarazo. Sin embargo, no está claro cuál es la válvula cardíaca protésica ideal en mujeres en edad fértil. Tanto la prótesis mecánica como la biológica tendrían riesgos y beneficios.

El objetivo del presente estudio fue determinar los resultados del embarazo y los efectos a largo plazo del embarazo en el tiempo para la reoperación en mujeres con válvulas cardíacas protésicas.

El presente estudio retrospectivo fue realizado en California, Nueva Jersey y Nueva York entre 1990 y 2015, e incluyó a mujeres  $\leq 50$  años sometidas a reemplazo valvular mitral o aórtico y que posteriormente estuvieron embarazadas. Se utilizó las bases de datos administrativas para identificar a las participantes. Las comorbilidades identificadas durante la implantación valvular fueron utilizadas en el emparejamiento de la propensión dependiente del tiempo, y las comorbilidades establecidas durante el parto fueron utilizadas en análisis de la morbilidad materna durante el parto. Los resultados de interés fueron la pérdida del embarazo, la morbilidad y la mortalidad materna durante el parto, y la reoperación valvular. La hemorragia, los eventos cardíacos agudos, los eventos tromboembólicos y la morbilidad materna grave fueron parámetros utilizados para medir la morbilidad materna durante el parto. Todos los resultados del embarazo fueron informados cuando dispusieron tanto de los datos ambulatorios como los de hospitalizaciones de las mujeres. Si la embarazada tenía válvulas mecánicas y biológicas concomitantes era ubicada en el grupo de válvula mecánica. Realizaron 2 análisis para evaluar la asociación entre el embarazo y el tiempo para la reoperación; ambos tuvieron en cuenta el tiempo desde la implementación valvular al embarazo y el tiempo desde el embarazo hasta la reoperación valvular. En el primer análisis, el embarazo fue una covariable dependiente del tiempo, las válvulas mecánicas y biológicas fueron analizadas de forma separada, y la reoperación fue una variable dependiente. En el segundo análisis utilizaron el puntaje de la propensión dependiente del tiempo para emparejar a las participantes embarazadas con controles en riesgo de embarazo con implementación valvular. Los análisis estadísticos fueron realizados

con la versión 9.4 de SAS y el valor de  $p$  de 0.05 fue considerado crítico.

En total 11 930 mujeres tuvieron 14 017 prótesis valvulares, el 26% biológicas y el 74% mecánicas. A lo largo del estudio se observó una tendencia significativa a favor del uso de las válvulas biológicas, tanto en la posición mitral como aórtica. Fueron identificadas 417 mujeres con 241 válvulas biológicas y 217 válvulas mecánicas con al menos un parto. Estas mujeres eran más jóvenes y tuvieron menos comorbilidades al momento de la implantación que sus homólogas que nunca estuvieron embarazadas. No se observaron diferencias significativas entre las embarazadas y los controles, tanto para las cohortes biológicas como mecánicas. Para las mujeres con válvulas biológicas, el promedio de tiempo de seguimiento fue 7.1 años, y para las mujeres con válvulas mecánicas fue de 10.2 años.

Estuvieron disponibles tanto los datos ambulatorios como de internaciones de 105 mujeres; en este subgrupo hubo 114 embarazos, de los cuales 73 terminaron en parto. Antes del parto se registró una muerte materna. El índice de embarazos que llegaron al parto de manera eficaz aumentó de 25% entre 2005 y 2006 a 69% entre 2014 y 2015. Las válvulas mecánicas estuvieron asociadas con tasas más altas de pérdida del embarazo que las válvulas biológicas (61% contra 15%; *odds ratio* [OR]: 11.0; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.6 a 33.6). En las mujeres con válvulas mecánicas se observó que dos tercios de los embarazos perdidos finalizaron en aborto espontáneo, y el tercio restante en aborto inducido.

En la cohorte principal hubo 517 partos entre 417 mujeres. Durante el parto hubo una muerte materna. En la mitad de los partos se practicó cesárea, sin diferencias importantes en las tasas entre las mujeres con válvulas biológicas y mecánicas (44% contra 42%,  $p = 0.68$ ). En comparación con las válvulas biológicas, las válvulas mecánicas estuvieron asociadas con tasas más altas de hemorragia (16% contra 6%,  $p < 0.001$ ; OR: 2.4; IC 95%: 1.2 a 4.4) y morbilidad materna grave (15% contra 6%,  $p < 0.001$ ; OR: 1.9; IC 95%: 1.0 a 3.7). En el 3% de los partos sucedieron eventos tromboembólicos, con tasas significativamente más altas en mujeres con válvulas mecánicas, provocados principalmente por trombosis valvular ( $p < 0.001$ ). En ambos grupos la incidencia de eventos cardíacos agudos fue mínima.

En el análisis de las mujeres con válvulas biológicas se observó que el embarazo fue un factor de riesgo importante para la reoperación (*hazard ratio* [HR]: 1.3; IC 95%: 1.1 a 1.6). El riesgo de reoperación fue significativamente más alto en las mujeres con válvulas biológicas y embarazadas que en las mujeres con válvulas biológicas no embarazadas (HR: 2.5; IC 95%: 1.6 a 3.8). El promedio de tiempo desde el parto más reciente a la reoperación fue 4.8 años, con el 23% de las reoperaciones en embarazadas realizadas dentro del año posterior al parto. De las 52 válvulas biológicas en embarazadas que necesitaron reoperación, 31 fueron en la posición aórtica y 21 en la posición mitral. El

embarazo no fue un factor de riesgo significativo para mortalidad materna (HR: 0.9; IC 95%: 0.6 a 1.3).

En el análisis de las pacientes con válvulas mecánicas, el embarazo también fue un factor de riesgo significativo para la reoperación (HR: 2.0; IC 95%: 1.6 a 2.6). El riesgo de reoperación fue significativamente más alto en las mujeres con válvulas mecánicas y embarazadas que en las mujeres con válvulas mecánicas no embarazadas (HR: 2.3; IC 95%: 1.2 a 4.2). De las 30 válvulas mecánicas en embarazadas que fueron sometidas a reoperación, 19 fueron en la posición mitral. Casi la mitad de las reoperaciones fueron realizadas dentro del año posterior al parto, la mayoría realizadas en la posición mitral. El embarazo tampoco fue un factor de riesgo importante para mortalidad materna (HR: 1.3; IC 95%: 0.9 a 1.8).

En el presente estudio se observó una tendencia en aumento a favor de la colocación de válvulas biológicas, lo que parece estar relacionado con la mejora en los resultados maternos y fetales. Las mujeres con prótesis mecánica padecieron más embarazos perdidos y morbilidades maternas durante el parto que aquellas con prótesis biológicas. El embarazo aumentaría la probabilidad de reoperación valvular, tanto para las prótesis biológicas como para las mecánicas. La mitad de las reoperaciones en las válvulas mecánicas fueron realizadas dentro del año del parto y, en su mayoría, en la posición mitral.

En general, las estimaciones actuales de los resultados del embarazo para mujeres con reemplazo valvular se basan en datos obtenidos de estudios unicéntricos, y estos resultados varían de manera considerable. Debido al diseño de la presente investigación, sus estimaciones podrían ser más precisas y generalizables. Durante el tiempo que duró el presente estudio se observó un incremento significativo en la cantidad de embarazos que terminaron en parto. Esto podría deberse a que el uso de prótesis biológicas estaría convirtiéndose en una práctica estándar en este grupo de pacientes y al enfoque multidisciplinario de la enfermedad cardiovascular durante el embarazo.

Las investigaciones previas no encontraron indicios de que el embarazo reduzca la supervivencia de las prótesis valvulares. No obstante, estos estudios tendrían limitaciones significativas en lo referido a su diseño. Los resultados del presente ensayo indican que los trabajos previos habrían subestimado el efecto negativo del embarazo en la vida útil de las prótesis valvulares.

El mecanismo mediante el cual las prótesis biológicas y las mecánicas acortarían el tiempo de la reoperación sería distinto. Algunos estudios indican que la insuficiencia de la válvula biológica estaría asociada con el deterioro estructural de la válvula, el cual se aceleraría por el estrés hemodinámico del embarazo y el parto. Las investigaciones más recientes sugieren que el embarazo no tendría el mismo efecto en los modelos valvulares biológicos más nuevos, pero sería necesario analizar la durabilidad a largo plazo de estos tipos de válvulas después del parto. La cantidad desproporcionada de insuficiencia valvular temprana para las válvulas mecánicas en la posición

mitral reflejarían la disfunción valvular secundaria a la formación de un trombo, particularmente cuando se interrumpe la anticoagulación cerca del parto y el estado hipercoagulable del embarazo que persiste por hasta 12 semanas después del parto. Según un estudio, la incidencia de trombosis valvular es del 4.7% durante el embarazo. Son necesarios análisis con imagenología serial durante todo el embarazo y después del parto, con el fin de explicar de qué manera ocurre la insuficiencia valvular.

La limitación más importante del presente estudio fue que contó con escasos datos clínicos de las participantes, dado que se basó principalmente en datos administrativos.

El embarazo aceleraría el tiempo para la reoperación, tanto para las válvulas biológicas como mecánicas. Las válvulas mecánicas estarían asociadas con tasas significativas de pérdida del embarazo y morbilidad materna; además, particularmente en la posición mitral, provocarían un riesgo significativo de insuficiencia prematura de la válvula después del embarazo. El presente estudio apoya el uso de las válvulas biológicas y sería útil para informar la toma de decisiones en pacientes que van a someterse a reemplazo valvular antes de un posible embarazo.



+ Información adicional en  
[www.sicsalud.com/dato/resiic.php/160270](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/160270)

## 10 - Hemorragia Grave en Pacientes con Antiagregante Plaquetarios e Intervención Coronaria Percutánea

*D'Ascenzo F, Grosso A, Raposeiras-Roubin S y colaboradores*

*International Journal of Cardiology* 273:29-33, Dic 2018

El síndrome coronario agudo (SCA) es la causa más frecuente de mortalidad a nivel global, y se estima que solo en el año 2015, aproximadamente 7.4 millones de personas han fallecido por esta entidad. La incidencia de infarto de miocardio con elevación del segmento ST ha disminuido de manera significativa durante la última década, pero la frecuencia de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST ha aumentado levemente.

La intervención coronaria percutánea (ICP) es una opción terapéutica clave para pacientes con este síndrome, y ha brindado resultados satisfactorios, aun en sujetos de alto riesgo. Por otro lado, el tratamiento dual antiagregante plaquetario con inhibidores del receptor P2Y12 han sido pilares para el tratamiento de pacientes sometidos a esta intervención. Entre ellos, el prasugrel y el ticagrelor se han asociado con una reducción significativa de la mortalidad por motivos cardiovasculares frente al clopidogrel, aunque se han vinculado con aumento significativo en cuanto al riesgo de presentar hemorragias graves.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia y los factores predictores independientes de sangrado grave, y su impacto en la supervivencia de pacientes en un contexto real. Este fue un estudio

de tipo retrospectivo, multicéntrico y de cohorte que estudio pacientes del registro RENAMI, con diagnóstico final de SCA. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor o igual a 18 años; diagnóstico de SCA de tipo no ST y ST; tratamiento con ICP y en tratamiento dual con antiagregantes plaquetarios (prasugrel o ticagrelor más aspirina); consentimiento informado firmado. No hubieron criterios de exclusión.

El estudio fue realizado desde el 1 de junio de 2013 hasta el 1 de junio de 2015.

Se registraron, para cada paciente, las características clínicas de inicio, como el sexo, la edad, los factores de riesgo cardiovascular y las malignidades, así como las características de intervención como el puntaje de Grace, el acceso vascular, el tratamiento antitrombótico y el tipo de *stent*.

Tanto prasugrel como ticagrelor fueron provistos con una dosis de carga de 60 mg y 180 mg, con dosis de mantenimiento de 10 mg/día y 90 mg/dos veces al día, respectivamente.

Las contraindicaciones de prasugrel fueron: pacientes con alto riesgo de hemorragia, con isquemias transitorias o infartos recientes, mayores de 75 años y con hipersensibilidad a la droga o los excipientes. Las contraindicaciones para ticagrelor fueron: pacientes con alto riesgo de hemorragia, con antecedentes de infarto hemorrágico o sangrado intracraneal, disfunción hepática grave e hipersensibilidad.

Se definió la hemorragia grave ambulatoria según la definición BARC como tipo 3, 4 y 5.

Los objetivos primarios fueron la frecuencia de eventos adversos cardíacos graves, la mortalidad por cualquier causa, el infarto de miocardio no letal, la revascularización inesperada y la trombosis del *stent*; los objetivos secundarios fueron cada uno de los componentes de los eventos adversos cardíacos graves, la mortalidad por causa cardiovascular, la recurrencia de SCA y el infarto. Además, las hemorragias graves dentro del ámbito hospitalario (puntuajes 3 a 5 según BARC) fueron objetivos cosecundarios.

Fueron incluidos 4424 pacientes desde junio de 2013 hasta junio de 2015. Un total de 83 (1.8%) pacientes presentaron hemorragias graves extrahospitalarias durante el período de seguimiento de  $14.1 \pm 6.2$  meses. Por otro lado, 31 pacientes (37%) manifestaron el tipo 3a, 39 pacientes (46%) presentaron el tipo 3b y 13 individuos (15%), el tipo 3c de sangrado. Estos pacientes fueron comparados con los restantes 4341 (98.2%) sujetos que no manifestaron hemorragias graves.

Al inicio, los pacientes con sangrado por clasificación BARC 3-5 de hemorragia fueron mayores ( $65.5 \pm 11.3$  años, frente a  $60.9 \pm 11.5$  años) y frecuentemente tenían más de 75 años (25.3 % frente 12.9%) y eran de sexo femenino (32.5% frente a 20.6%), con una alta carga de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial (69.9% frente a 53.7%) y dislipidemia (65.1% frente a 53.6%), y presentan antecedentes de eventos hemorrágicos previos (7.2% frente a 2.3%). Los pacientes con hemorragia tipo BARC 3-5 presentaron, además, bajos niveles de

hemoglobina ( $13.5 \pm 1.5$  g/dl frente a  $14.2 \pm 1.3$  g/dl) y de hematocrito. En ambos grupos fue el infarto agudo de miocardio con elevación ST la presentación clínica más frecuente (56.6% y 58.1%).

Los puntajes Grace fueron mayores, tanto intrahospitalariamente como en el seguimiento a 6 meses en los pacientes con hemorragia tipo BARC 3-5. En ambos grupos, también, el acceso por vía radial fue el más frecuente, y en los pacientes con hemorragia tipo BARC 3-5 se observó mayor uso de acceso femoral. Tanto en pacientes con hemorragia BARC 3-5 como en aquellos sin hemorragia, el prasugrel fue el agente antiagregante plaquetario oral de uso más frecuente (69.9% frente a 61.4%, respectivamente). Los pacientes BARC 3-5 no consumían estatinas tan frecuentemente (95.2% frente a 98.7%) y sí inhibidores de la bomba de protones más frecuentemente (80.6% frente a 55.7%).

En relación con la anticoagulación por vía oral, solo 60 pacientes estuvieron con anticoagulación oral, y la mayoría de ellos estaban en tratamiento con warfarina. De estos sujetos, la mitad fueron tratados con prasugrel y la mitad con ticagrelor.

Los pacientes con hemorragia BARC 3-5 presentaron alta frecuencia de eventos adversos cardiovasculares graves (14.5% frente a 4.4%), mortalidad por todas las causas (11% frente a 2.1%), SCA (30% frente a 12.6%), infarto de miocardio (5.2% frente a 0.4%) y trombosis del *stent* (3.6% frente a 1.0%) durante un seguimiento medio de  $14.1 \pm 6.2$  meses.

Según el análisis de múltiples variables, los factores predictores independientes de hemorragia grave fueron: edad mayor de 75 años, sexo femenino, además de 6 meses de puntaje Grace.

El riesgo de hemorragias tipo BARC 3-5 fue mayor en pacientes de más edad y en mujeres.

Los factores independiente predictores de fallecimiento fueron pacientes de mayor edad, eventos hemorrágicos BARC 3-5, diabetes mellitus no insulinodependiente, infarto de miocardio con elevación del segmento ST, niveles de creatinina sérica mayores de 1.5 mg/dl y enfermedad coronaria en múltiples vasos.

En relación con la hemorragia tipo BARC 3-5, se registró en el 1.3% de los pacientes, y fue reducida generalmente por la administración de acceso radial.

El presente estudio obtuvo hallazgos importantes, entre ellos, en pacientes con SCA tratados con prasugrel y ticagrelor, las hemorragias graves, a pesar de no ser comunes, impactan negativamente en la prognosis; por otro lado, la edad mayor y el sexo femenino fueron factores de riesgo para hemorragias graves.

Los pacientes con hemorragia BARC 3-5 presentaron una carga más relevante de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipidemia, y mayor puntaje Grace, tanto a nivel intrahospitalario como en el seguimiento a 6 meses.

Luego de 14 meses, los pacientes BARC 3-5

informaron mayor frecuencia de eventos adversos cardiovasculares graves, mortalidad por todas las causas, trombosis del *stent*, infarto y nuevo SCA, como ha sido señalado en varios estudios.

Los mecanismos exactos no son conocidos, pero podrían incluirse la cesación de tratamientos como los agentes antiagregantes plaquetarios, los betabloqueantes o las estatinas en los pacientes que hubieran presentado complicaciones hemorrágicas, por efecto de transfusiones para tratar la hemorragia, o mayor prevalencia de comorbilidades en estos individuos, además de los efectos de la anemia. Este estudio demostró que la edad mayor de 75 años o el sexo femenino fueron los factores de riesgo principales para la hemorragia tipo BARC 3-5. Según los gráficos de supervivencia, el riesgo a largo plazo para hemorragia BARC 3-5 aumentó su tendencia luego de 10 meses de tratamiento antiagregante plaquetario dual, lo que sugeriría que una duración más corta de dicha terapia en estos pacientes sería más segura. Resultados similares han sido encontrados en estudios recientes.

La presente investigación provee datos sobre los factores de riesgo de hemorragia grave en pacientes tratados con prasugrel y ticagrelor, en un contexto real, y ofrece indicaciones clínicas para implementar un tratamiento antiagregante plaquetario dual.

La hemorragia BARC 3-5 se asoció independientemente con mortalidad por todas las causas y generó un impacto negativo sobre la prognosis, con una reducción de la supervivencia de casi el 8% a los 12 meses y de casi el 20% a los 24 meses, lo que es coincidente con hallazgos previos.

El presente estudio tiene algunas limitaciones, entre ellas que los datos fueron adquiridos de manera retrospectiva, y no fueron suficientes los pacientes incluidos bajo tratamiento antiagregante plaquetario oral como para llegar a conclusiones sobre objetivos de tipo inferenciales.

Además, no pudo adquirirse el registro RENAMI de pacientes externados con clopidogrel, los que más comúnmente están en mayor riesgo de sangrado. En pacientes con SCA tratados con ICP y ticagrelor o prasugrel, la hemorragia BARC 3-5, a pesar de no ser común, impactó negativamente en la prognosis. Los individuos de mayor edad y sexo femenino presentan un riesgo aumentado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160272](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160272)

## 11 - ¿Revascularización Coronaria Completa o Revascularización del Vaso Responsable?

Bertaina M, Ferraro I, D'Ascenzo F y colaboradores

*American Journal of Cardiology* 122(10):1661-1669, Nov 2018

La estrategia terapéutica óptima para los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) complicado con *shock* cardiogénico (SC) no ha sido, aún, completamente consensuada. Los pacientes son a menudo tratados con intervención coronaria percutánea (ICP), con farmacoterapia y con asistencia mecánica. A pesar del avance de los tratamientos, la mortalidad de los pacientes con IAM-SC está alrededor del 50%. El SC secundario a un IAM se debe habitualmente a la oclusión coronaria, a la disminución del volumen minuto cardíaco, a la hipotensión con hipoperfusión y a mecanismos compensatorios, como la taquicardia y el aumento de la resistencia vascular sistémica.

Hasta el 60% de los pacientes con IAM-SC tiene enfermedad coronaria de múltiples vasos. Por un lado, las estenosis coronarias múltiples de grado significativo pueden activar y mantener el mecanismo de hipoperfusión (miocárdica y sistémica), retroalimentando el SC. Por otro lado, la ICP de múltiples vasos (ICP-MV), en el contexto agudo, puede potencialmente exacerbar el SC y aumentar las complicaciones del procedimiento.

Dos metanálisis recientes han informado resultados contradictorios para la comparación de la ICP-MV con la ICP solo del vaso responsable (ICP-VR). Las conclusiones de esos metanálisis pueden haber estado influenciadas por la combinación de resultados de estudios de observación, sin ajuste multivariado, lo que aumenta el sesgo de selección.

En el presente metanálisis, los autores combinaron los resultados ajustados de estudios de observación con los resultados de una investigación controlada y aleatorizada recientemente publicada, para caracterizar la asociación entre el tipo de revascularización y los resultados clínicos.

Este metanálisis fue llevado a cabo de acuerdo con las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*) y con las recomendaciones de *The Cochrane Collaboration and Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*. Se realizó inicialmente una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane y *Google Scholar*. Se revisaron también los resúmenes presentados en congresos en los 10 años previos. La revisión y la búsqueda fueron realizadas por 3 de los autores en forma independiente.

Fueron incluidos estudios con: pacientes con coronariopatía de múltiples vasos y SC, a los que se hubiera realizado ICP; informe del valor predictivo independiente de la PCI; tiempo mínimo de seguimiento de 30 días. Se excluyeron los estudios en animales, los informes duplicados y los estudios que no hubieran sido publicados en inglés.

La variable principal de resultado fue la asociación de la ICP-MV con la mortalidad a corto plazo (dentro

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

de los 3 meses), y la comparación con la ICP-VR. La prevalencia de insuficiencia renal aguda, de nuevo IAM, de accidente cerebrovascular y de hemorragia grave fueron las variables secundarias de resultado. Se realizó un análisis de metarregresión para evaluar si la presentación clínica (IAM con supradesnivel del segmento ST [IAMEST] o IAM sin supradesnivel del segmento ST), el sitio del IAM o el requerimiento de diálisis modificaban las asociaciones.

La calidad de los estudios seleccionados fue estimada según los criterios de las recomendaciones MOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*). Se investigó la presencia de sesgo analítico, de selección, de adjudicación, de detección y de abandono. La combinación de los datos se hizo de acuerdo con el modelo de efecto aleatorio, con una varianza inversa genérica ponderada. Se estimaron los riesgos y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los riesgos se expresan como *odds ratios* (OR) y *odds ratios* ajustados (ORa). El sesgo de los estudios fue evaluado con un gráfico en embudo. El valor de significación se fijó en  $p < 0.05$  para pruebas bilaterales.

Se identificaron inicialmente 505 estudios potenciales. Después de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión, quedaron 12 trabajos para ser analizados (un ensayo controlado y aleatorizado, y 11 estudios de observación). Un total de 7417 pacientes fueron incluidos, de los cuales 1809 fueron tratados con ICP-MV y 5608 fueron tratados con ICP-VR. La mayoría de los sujetos había ingresado a los estudios por IAMEST.

El ajuste multivariado estuvo disponible para 6 estudios de observación y para un ensayo controlado y aleatorizado. El análisis de datos combinados no mostró una asociación significativa entre ICP-MV y mortalidad a corto plazo, en comparación con los pacientes que recibieron ICP-VR (OR = 1.14, IC 95%: 0.87 a 1.48;  $p = 0.35$ ; ORa = 1.00, IC 95%: 0.70 a 1.43;  $p = 1.00$ ). Tampoco se encontraron relaciones significativas de la ICP-MV con la mortalidad tardía (de 6 meses a 12 meses), en comparación con la ICP-VR (OR = 0.90, IC 95%: 0.61 a 1.33;  $p = 0.61$ ; ORa = 0.75, IC 95%: 0.52 a 1.07;  $p = 0.11$ ).

En términos de variables de seguridad, no se hallaron diferencias entre la ICP-MV y la ICP-VR sobre la aparición de reinfarctos o de accidentes cerebrovasculares, como tampoco de episodios hemorrágicos. Se observó una asociación significativa entre la ICP-MV y el riesgo de nefropatía inducida por el contraste o el requerimiento de diálisis peritoneal (OR = 1.35, IC 95%: 1.11 a 1.65;  $p = 0.003$ ).

La mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad precoz tendieron a ser mayores con la ICP-MV, en comparación con la ICP-VR, en los pacientes con SC que requirieron diálisis peritoneal (coeficiente beta = 0.123, IC 95%: 0.049 a 0.198;  $p = 0.001$ ). La ICP-MV mostró un impacto protector sobre la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con un IAM anterior (coeficiente beta = -0.022, IC 95%: -0.033 a -0.012;  $p < 0.001$ ).

Según lo expresado por los autores, el presente estudio se trata del metanálisis más extenso realizado sobre pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos y con SC, internados para recibir ICP-MV o ICP-VR, sometidos a análisis multivariado combinado. Para los autores, las principales observaciones surgidas de este metanálisis son las siguientes: la ICP-MV no se asocia con riesgo aumentado de mortalidad, en comparación con la ICP-VR; la ICP-MV se vincula con mayor riesgo de lesión renal aguda; la ICP se asocia con mejor perfil de resultados en los pacientes con SC y con IAM anterior; la ICP-VR mostró ser más beneficiosa en los pacientes con requerimiento de diálisis peritoneal.

La incidencia de reinfarto y la incidencia de mortalidad precoz no mostraron asociación significativa con la ICP-MV, en comparación con la ICP-VR, en pacientes internados por SC posterior a un IAM. Aunque la presencia de enfermedad coronaria de múltiples vasos es una situación frecuente en este contexto (con un obvio impacto adverso en el pronóstico), las sociedades de cardiología no han llegado a un consenso para recomendar la estrategia óptima de revascularización. Incluso, muchas de las recomendaciones están tomadas de estudios de observación con resultados variables, y aun contradictorios, debido a la heterogeneidad de la población estudiada y a la aparición de sesgos de selección.

En este metanálisis, mediante técnicas de análisis con ajuste multivariado, los autores intentaron controlar las diferencias en las características poblacionales, y no encontraron asociación entre el grado de revascularización (vaso único o vasos múltiples) y los resultados a corto y a largo plazo. Desde el punto de vista fisiopatológico, una revascularización completa en un escenario crítico podría limitar los efectos nocivos de la hipoperfusión, tanto miocárdica como sistémica. Sin embargo, son muchos los aspectos técnicos y las consideraciones clínicas que pueden influenciar el éxito de una revascularización de múltiples vasos. Por ejemplo, las respuestas hiperinflamatorias típicas del SC pueden favorecer la trombosis y los eventos trombóticos durante una IPC, particularmente si se utiliza un *stent* de diámetro pequeño, debido a la vasoconstricción. Por otro lado, los *stents* utilizados en los estudios publicados sobre el tema limitan la aplicabilidad de los resultados, pues los modelos referidos han sido reemplazados por modelos más actualizados, con distinto desempeño y mayor efectividad.

En el único trabajo controlado y aleatorizado realizado en pacientes de este tipo (estudio CULPRIT SHOCK), la ICP-VR tuvo menores tasas de mortalidad y de insuficiencia renal con requerimiento de diálisis. En esta investigación, hasta el 24% de los pacientes tuvo una lesión con oclusión total crónica que requirió tratamiento durante el procedimiento inicial, en el grupo de pacientes asignados aleatoriamente a ICP-MV. El éxito del procedimiento pudo lograrse

solo en un tercio de los casos, con la utilización de volúmenes grandes de contraste y con tiempos prolongados de instrumentación.

Si bien los pacientes con oclusión total crónica que ingresan por IAM tienen peor pronóstico clínico, los estudios controlados y aleatorizados no han podido demostrar el beneficio de realizar una ICP en el vaso ocluido como parte de un procedimiento programado. Los expertos consideran que un abordaje de la lesión en la fase aguda no es óptimo, y se prefiere retardar la intervención a una situación más electiva, que pueda aumentar las probabilidades de éxito y mejorar el pronóstico. Otros investigadores han asociado el vaso coronario comprometido con el pronóstico. El compromiso de la arteria coronaria derecha se vincula con mayores tasas de supervivencia que el compromiso de otra arteria coronaria cualquiera. En el estudio CULPRIT SHOCK, el beneficio de supervivencia luego de una ICP-VR fue evidente solo en pacientes con IAM anterior. Esta observación coincide con los hallazgos del presente metanálisis, lo que los autores interpretan como indicación de mayor deterioro funcional del miocardio en los IAM de la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

Este metanálisis confirma también que la ICP-MV se asocia con mayor incidencia de insuficiencia renal aguda, lo que probablemente se relaciona con el mayor requerimiento de medio de contraste, aunque algunos investigadores se inclinan por la existencia de un "perfil de riesgo" independiente del volumen utilizado de medio de contraste, que incluye la edad avanzada, la tasa de filtración glomerular previa, la presencia de insuficiencia cardíaca y la inestabilidad hemodinámica. La clara correlación negativa entre insuficiencia renal aguda (o requerimiento de diálisis) y supervivencia hace que el potencial beneficio de la estrategia de ICP-MV se vea contrarrestado por el aumento del riesgo de daño renal. La expansión adecuada del volumen intravascular, iniciada idealmente en el departamento de emergencias, puede proteger el daño renal, aun ante el riesgo de edema pulmonar, en pacientes con compromiso grave de la función miocárdica.

Los autores reconocen varias limitaciones de este estudio. Algunas de ellas son inherentes a los metanálisis, tales como la significación estadística marginal de varios de los trabajos incluidos. La heterogeneidad entre los estudios estuvo presente, aun cuando el análisis de metarregresión realizado tiende a revelar factores de confusión presentes. Los investigadores intentaron incluso el contacto directo con los autores en casos de duda, pero la falta de datos individuales de los pacientes y los registros incompletos no permitieron la evaluación completa de los potenciales factores de confusión.

En conclusión, en los pacientes con SC por IAM no existe una asociación clara entre ICP-MV y aumento

del riesgo de muerte a corto ni a largo plazo, en comparación con la ICP-VR. Los pacientes tratados con ICP-MV tuvieron mayor riesgo de insuficiencia renal aguda. El análisis de metarregresión sugiere un posible beneficio de la ICP-MV sobre la tasa de supervivencia en pacientes con IAM anterior.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160273](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160273)



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 21 (2019) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	En relación con el tabaquismo, el estado físico y la mortalidad, señale la opción correcta.	A) La actividad física disminuye el aumento de peso en los pacientes que dejan de fumar. B) La buena aptitud cardiorrespiratoria es un factor protector de mortalidad, independientemente del hábito tabáquico. C) Los ex tabaquistas con buen estado físico pueden alcanzar tasas de mortalidad similares a los que nunca fumaron y tienen buena aptitud física. D) El ejercicio y la cesación tabáquica podrían evitar la progresión del cáncer y reducir la mortalidad por esta causa. E) Todas las opciones son correctas.
2	¿Qué característica del paciente con enfermedad coronaria estable está vinculada con valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/ml?	A) El índice de masa corporal mayor. B) La hipertensión. C) La diabetes. D) El infarto de miocardio previo. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
3	¿Qué factores limitan la evaluación epidemiológica de las cardiopatías congénitas del adulto?	A) La supervivencia variable. B) La heterogeneidad clínica. C) Las dificultades diagnósticas. D) La atención médica esporádica. E) Todas son correctas.
4	¿Qué consecuencias puede tener la falta de tratamiento anticoagulante en pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar?	A) Embolia pulmonar fatal. B) Muerte súbita. C) Recurrencias de tromboembolismo venoso sintomático. D) A, B y C son correctas. E) Ninguna es correcta.
5	¿Cuál es el tratamiento de elección para el infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMEST)?	A) La intervención coronaria percutánea (ICP). B) El tratamiento trombolítico. C) El <i>bypass</i> . D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta.
6	Señale la opción correcta sobre la medición de los niveles de troponina T en pacientes con síndrome coronario agudo:	A) El uso de valores de corte específicos según la edad aumenta la sensibilidad diagnóstica en ambos sexos. B) El uso de valores de corte específicos según la edad reduce la sensibilidad diagnóstica en ambos sexos. C) El uso de valores de corte específicos según la edad aumenta la sensibilidad diagnóstica en mujeres. D) El uso de valores de corte específicos según la edad aumenta la sensibilidad diagnóstica en hombres. E) El uso de valores de corte específicos según la edad no modifica la sensibilidad diagnóstica en ningún caso.
7	¿Cuál son los factores que modifican los efectos de los betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca crónica y la fibrilación auricular?	A) Hemoglobinemia. B) Tasa de filtración glomerular renal. C) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). D) Cociente de la ventilación/producción de CO <sub>2</sub> . E) Todos ellos.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	Todas las opciones son correctas.	Dejar de fumar se asocia, en ocasiones, con ganancia de peso y aumento de peso y, además, ha demostrado ser un factor protector para mortalidad por causa cardiovascular, por cáncer y por todas las causas en todos los estados de fumador.
2	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Según un estudio retrospectivo, en los pacientes con enfermedad coronaria estable el índice de masa corporal mayor, la hipertensión arterial, la diabetes, el infarto de miocardio previo, la implantación de un <i>stent</i> previo o el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina o betabloqueantes están vinculados con valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/ml.
3	Todas son correctas.	La evaluación epidemiológica de las cardiopatías congénitas del adulto se ve limitada por la heterogeneidad clínica, las dificultades diagnósticas, la atención médica esporádica y la supervivencia variable.
4	A, B y C son correctas.	Existe una relación entre la falta de tratamiento anticoagulante y el riesgo de embolia pulmonar fatal, muerte súbita o recurrencias de tromboembolismo venoso sintomático luego del diagnóstico de embolia pulmonar.
5	La intervención coronaria percutánea (ICP).	El tratamiento de elección para el IAMEST es la ICP.
6	La aplicación de valores de corte específicos según la edad aumenta la sensibilidad diagnóstica en mujeres.	La aplicación de valores de corte específicos según el sexo, ante la medición de los niveles de troponina T, aumenta la sensibilidad diagnóstica al evaluar a las pacientes de sexo femenino con síndrome coronario agudo. No obstante, disminuye la especificidad.
7	Tasa de filtración glomerular renal.	Existen numerosos factores confundidores que deben ser tenidos en cuenta, como captación de oxígeno al pico del ejercicio (VO <sub>2</sub> pico), cociente de la ventilación/producción de CO <sub>2</sub> (VE/VCO <sub>2</sub> ), pendiente de la relación, natremia, hemoglobinemia, FEVI, y tasa de filtración glomerular renal.