



REVISTA URUGUAYA DE CARDIOLOGÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE CARDIOLOGÍA

Volumen 31 - Número 2 - Agosto 2016

CONSEJO EDITORIAL

Editor Jefe

Walter Reyes Caorsi

Editores asociados

María del Pilar Aguilar

Passano

Daniel Bia Santana

Pedro Chiesa Corrados

Victor Dayan Eidlin

Pablo Díaz Artigas

Jorge Estigarribia Passaro

Horacio Vázquez Nosiglia

Editoras adjuntas

Agustina Bonino Lando

Florencia Cristar González

Pasantes

Sofía Noria Balarini

Andreína Gómez Elizalde

Florencia Di Landro Mas

Natalia Esmite Porto

Corrector de Estilo Científico

Carlos E. Romero Larrechea

Secretarios de redacción

Roberto Aguayo Rabuñal

Julia Medina

Av. Garibaldi 2593
Montevideo, Uruguay
Teléfono (598) 2480 6567
Telefax (598) 2487 2565

Edición regular con tres números
al año. Revista arbitrada e
indexada por Lilacs
Esta revista integra el proyecto
SciELO
Incluida en Latindex

La Revista Uruguaya de Cardiología
adhiera a los principios éticos del
Grupo Heart

Edición para internet:
<http://www.suc.org.uy>
suc@adinet.com.uy
bibliosuc@adinet.com.uy

Diagramación y armado:
Editorial VESALIUS
Corrección: Heber Artigas

Editoriales

La Revista Uruguaya de Cardiología y su proceso editorial. Perspectiva personal de un recién llegado
Jorge Estigarribia ······ 193

Reperusión del IAM en Uruguay 2016. A seis años del PIAM, ¿cómo estamos?
Andrea Simeone ······ 195

Riesgo cardiorenal: de la práctica clínica a la generación de conocimiento (y viceversa)
Alejandro Ferreiro ······ 197

Artículo de opinión

Profesionalismo médico. Rupturas y continuidades
Baltasar Aguilar Fleitas ······ 199

Artículos originales

Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica
Ana Karina Subiza, Mariela Odriozola, Pablo Ríos, Verónica Lamadrid, Nelson Mazzuchi, Liliana Gadola ······ 206

Situación de la hipertensión arterial a nivel público y privado
Edgardo Sandoya, Frank Torres, Félix Rivedieu, Federico Machado, Edgardo Núñez ······ 219

La aterosclerosis aórtica aumenta el riesgo de ataque cerebrovascular isquémico
Lucía Florio, Carlos Américo, Fabián Martínez, Gabriel Parma,
Natalia Lluberas, Arturo Pazos, Ana Fajardo, Andrés Gaye, Cecilia Legnani, Claudia Camejo ······ 228

Reporte de valores normales de deformación miocárdica en una población sana uruguaya
Gabriel Parma, Carlos Américo, Víctor Dayan, Natalia Lluberas,
Fabián Martínez, Ana Fajardo, Arturo Pazos, Ricardo Lluberas, Lucía Florio ······ 236

**Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en funcionarios
de una institución bancaria del Uruguay**
Estela Skapino, Ramón Alvarez Vaz ······ 246

Comentarios editoriales

Guías Europeas 2015 de Endocarditis Infecciosa. Nuevos desafíos, nuevas esperanzas
Fernando Kuster ······ 256

Novedades en las Guías Europeas 2015 sobre tratamiento de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita
Gustavo Tortajada, Victoria Ramos, Walter Reyes Caorsi, Gonzalo Varela ······ 261

Artículos de revisión

Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos
Natalia Reborido, Gabriel Parma, Sofía Noria, Andrea Schiavone, Alba Bonelli, Ricardo Lluberas ······ 266

**Terapia de resincronización cardíaca para sujetos con insuficiencia cardíaca asintomáticos o levemente sintomáticos.
Un cambio de paradigma: del rescate a la prevención**
Raúl Garillo, Manlio F. Márquez, Adrián Baranchuk ······ 277

Una mirada a lo mejor del ACC 2016
Agustina Bonino, Florencia Di Landro, Natalia Esmite, Sofía Noria ······ 285

Sección del Comité de Cardiólogos en Formación

Electrocardiograma y repolarización precoz
María Victoria Ramos ······ 293

Controversias en cardiología

¿Revascularización o tratamiento médico óptimo en el ángor estable?
Revascularización miocárdica
Juan José Paganini ······ 299

Tratamiento médico exclusivo
Rafael Mila ······ 302

Artículo destacado

Archivos Brasileños de Cardiología
**Nueva prueba combinada ejercicio-dipiridamol para cardiología nuclear en el esfuerzo insuficiente: apropiada sensibilidad
diagnóstica manteniendo el pronóstico del ejercicio**
Inés Vidal Cortinas, Mario Beretta, Omar Alonso, Fernando Mut ······ 307

Imagen en cardiología
Implante de marcapaso biventricular por vena cava superior izquierda persistente
Gonzalo Varela, Gustavo Tortajada, Sebastián Olaizola, Walter Reyes Caorsi ······ 314

Cartas científicas ······ 315

Artículos seleccionados
European Heart Journal

El año 2015 en cardiología: insuficiencia cardíaca
Michel Komajda, Frank Ruschitzka ······ 326

El año 2015 en cardiología: prevención
M. John Chapman, Stefan Blankenberg, Ulf Landmesser ······ 333

Europace
Diagnóstico diferencial de las taquicardias con QRS ancho: comparación de dos algoritmos electrocardiográficos
Elisabeth Kaiser, Francisco C.C. Darrieux, Silvio A. Barbosa, Rodrigo Grinberg, Andre Assis-Carmo, Julio C. Sousa,
Denise Hachul, Cristiano F. Pisani, Eva Kosa, Carlos A. Pastore, Mauricio I. Scanavacca ······ 347

Heart
Almanac 2015. Enfermedad arterial coronaria
David M. Shaville ······ 355



REVISTA URUGUAYA DE CARDIOLOGÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE CARDIOLOGÍA

Volume 31 - Number 2 - August 2016

Lista de avisadores

ANTIAMOLL

ASTRAZENECA

BAYER

BOEHRINGER
INGELHEIM

CELSIUS

CONAPROLE

GADOR

LAZAR

NOAS

ROEMMERS

SAINT JUDE
MEDICAL

SERVIMEDIC

TEVA

URUFARMA

Editorials

Uruguayan Journal of Cardiology and its editorial process. Personal perspective of a newcomer

Jorge Estigarribia 193

Reperfusion of AMI in Uruguay 2016. Six years of PIAM, how are we doing?

Andrea Simeone 195

Cardiorrenal risk: from clinical practice to generation of knowledge (and vice versa)

Alejandro Ferreiro 197

Opinion article

Medical professionalism. Ruptures and continuities

Baltasar Aguilar Fleitas 199

Original articles

Cardiovascular risk in chronic kidney disease

Ana Karina Subiza, Mariela Odriozola, Pablo Ríos, Verónica Lamadrid, Nelson Mazzuchi, Liliana Gadola 206

Current status of arterial hypertension at public and private sectors

Edgardo Sandoya, Frank Torres, Félix Rivedieu, Federico Machado, Edgardo Núñez 219

Aortic atheromatosis increases the risk of ischemic stroke

Lucía Florio, Carlos Américo, Fabián Martínez, Gabriel Parma, Natalia Lluberas, Arturo Pazos, Ana Fajardo, Andrés Gaye, Cecilia Legnani, Claudia Camejo 228

Report of normal values of myocardial deformation in a healthy Uruguayan population

Gabriel Parma, Carlos Américo, Víctor Dayan, Natalia Lluberas, Fabián Martínez, Ana Fajardo, Arturo Pazos, Ricardo Lluberas, Lucía Florio 236

Prevalence of risk factors for chronic non communicable diseases in employees of a bank in Uruguay

Estela Skapino, Ramón Alvarez Vaz 246

Editorial comments

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. New challenges, new hope

Fernando Kuster 256

Developments in the 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Gustavo Tortajada, Victoria Ramos, Walter Reyes Caorsi, Gonzalo Varela 261

Review articles

Two-dimensional strain for early detection of left ventricular systolic dysfunction induced by chemotherapeutic agents

Natalia Reborido, Gabriel Parma, Sofia Noria, Andrea Schiavone, Alba Bonelli, Ricardo Lluberas 266

Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or minimally symptomatic patients with heart failure.

A paradigm shift: from rescue to prevention

Raúl Garillo, Manlio F. Márquez, Adrián Baranchuk 277

A look at the best of ACC 2016

Agustina Bonino, Florencia Di Landro, Natalia Esmite, Sofia Noria 285

Cardiologists in Training Committee section

Electrocardiogram and early repolarization

María Victoria Ramos 293

Controversies in cardiology

Revascularization or optimal medical therapy in stable angina?

Myocardial revascularization

Juan José Paganini 299

Exclusive medical treatment

Rafael Mila 302

Distinguished article

Archivos Brasileiros de Cardiologia

New exercise-dipyridamole combined test for nuclear cardiology in insufficient effort: appropriate diagnostic sensitivity keeping exercise prognosis

Inés Vidal Cortinas, Mario Beretta, Omar Alonso, Fernando Mut 307

Imaging in Cardiology

Biventricular pacemaker implant through a persistent left superior vena cava

Gonzalo Varela, Gustavo Tortajada, Sebastián Olaizola, Walter Reyes Caorsi 314

Scientific letters 315

Selected articles

European Heart Journal

The year in cardiology 2015: heart failure

Michel Komajda, Frank Ruschitzka 326

The year in cardiology 2015 : prevention

M. John Chapman, Stefan Blankenberg, Ulf Landmesser 333

Europace

Differential diagnosis of wide QRS tachycardias: comparison of two electrocardiographic algorithms

Elisabeth Kaiser, Francisco C.C. Darrieux, Silvio A. Barbosa, Rodrigo Grinberg, Andre Assis-Carmo, Julio C. Sousa, Denise Hachul, Cristiano F. Pisani, Eva Kosa, Carlos A. Pastore, Mauricio I. Scanavacca 347

Heart

Almanac 2015. Coronary artery disease.

David M. Shavelle 355

La Revista Uruguaya de Cardiología y su proceso editorial. Perspectiva personal de un recién llegado

“Los hombres aprenden mientras enseñan”.

Lucio Anneo Séneca

*“No hay nada más fecundo que la ignorancia
consciente de sí misma”.*

José Ortega y Gasset

Hace un par de años, el Dr. Walter Reyes, editor jefe de la Revista Uruguaya de Cardiología (RUC), me invitó amablemente a integrarme a la actividad del Consejo Editorial, lo cual acepté con beneplácito, vislumbrando una oportunidad para conocer desde adentro los múltiples componentes que deben armonizarse para que llegue en fecha a manos del lector un número bien compaginado, equilibrado en cuanto a los diferentes tipos de escritos médicos y con artículos de calidad.

No es mi intención, ni me corresponde, describir en detalle el rol esencial que cumple la RUC en el ámbito de nuestra Sociedad, ya que ello ha sido objeto de comentarios editoriales previos a cargo de colegas integrantes de este Consejo con mayor experiencia que la mía, munidos de un profundo conocimiento práctico de los mecanismos, dificultades y logros que implica hacer llegar a los socios cada uno de los números en tiempo y forma.

Me interesa reflexionar, fundamentalmente, sobre el impacto personal que determina el pertenecer a un Consejo Editorial de una revista que contribuye a la formación profesional hacia afuera, pero también hacia adentro.

La formación hacia afuera tiene por destinatarios a todos los colegas socios, obrando como un reconocido instrumento de Educación Médica Continua, sobre todo a través de los trabajos de revisión y de los Especiales, formas de publicación de gran aceptación y en las cuales la revista ha puesto particular énfasis últimamente.

Redoblando la apuesta en esa dirección, tenemos la satisfacción de incorporar desde el presente número tres nuevas secciones, que sin duda contribuirán al continuo crecimiento en cantidad y calidad que ha venido experimentando la publicación oficial de nuestra Sociedad.

Una de ellas es, en virtud de un acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología, la traducción al español de la sección *The Year in Cardiology...* del *European Heart Journal*, con breves pero elaboradas revisiones de las novedades más destacadas surgidas en el año precedente, con orientación temática variada. En este número el lector encontrará información surgida en 2015 acerca de dos temas de permanente interés: insuficiencia cardíaca y prevención cardiovascular.

Otra nueva sección es la de *Controversias*, coordinada por el Dr. Víctor Dayan, en la cual dos autores, a partir de una viñeta clínica y con el apoyo bibliográfico correspondiente, adoptan posiciones antagónicas sobre un tema que suscita viva discusión en la academia. El elegido para inaugurarla es el lugar que debe ocupar el tratamiento invasivo en la angina estable.

La tercera nueva sección tiene como protagonistas a los cardiólogos en formación, agrupados en su respectivo Comité de la Sociedad Uruguaya de Cardiología. Celebramos la presencia activa de los colegas jóvenes en la revista, la cual reflejará entonces sus inquietudes, sus puntos de vista y su aliento renovador. Además, el lector comprobará una modificación en el formato de presentación de los casos clínicos, ahora agrupados en la sección *Cartas Científicas*, adaptándolos a las normas de publicación de nuestra revista y al estilo requerido si aspiramos a la indexación.

Pero volviendo a la formación hacia adentro, así como estoy convencido de que la mejor forma de aprender algo es tener una responsabilidad docente en la materia (y esto adquiere su máxima expresión con la expansión del Programa de Residentes), confirmo que no hay mejor manera que participar de la edición de un artículo científico (con sus correcciones y aportes en la redacción, en la formalidad de su estructura, más raramente en lo conceptual, con los enriquecedores arbitrajes, etcétera), para ir adquiriendo la capacidad propia de escribir un artículo de calidad y respetuoso del rigor científico, lo que da verdadero valor a su difusión en la comunidad. Es decir, andar el camino para perfeccionar la marcha y llegar más seguro a la meta.

Esto puede resultar desafiante, exigente, a veces desbordante, pero resulta inexorablemente enriquecedor. Tal es la experiencia que he tenido con mi participación en este Consejo Editorial. Esa es la formación hacia adentro, que no tiene tiempo ni edad.

Recientemente le comenté a una estimada colega, con una activa participación desde hace muchos años en el Consejo, que el indispensable trabajo de equipo que exige esta actividad tiene un cierto parecido con una orquesta musical. Cada instrumento tiene su timbre y color particular, como diferentes son los integrantes del grupo en edad, experiencia, inclinación profesional y ámbito de actividad, pero lo que permite culminar en una pieza coherente, de buen nivel y disfrutable, es que cada uno de ellos suene en forma armónica con el resto, ajustando su tono, intensidad y momento de aparición en beneficio del todo, con el papel organizador y componedor de un director de orquesta experimentado.

Ciertamente, la incorporación de residentes y pasantes, con su esfuerzo y dinamismo, le ha conferido una riqueza tonal y un *tempo* muy beneficioso a la pieza lograda, contribuyendo a la continua mejora experimentada en la calidad de nuestra revista.

Creemos que la participación en el Consejo Editorial, resulta, en definitiva, un factor formador de primer orden en nuestra profesión, que al igual que el escrito médico tiene tanto de ciencia como de arte. Esperamos que en el futuro sigan incorporándose con interés y entusiasmo nuevos integrantes a la orquesta para que el auditorio, el otro componente esencial de la función, siga satisfecho con la pieza entregada.

Que así sea.

Dr. Jorge Estigarribia
Editor asociado, Revista Uruguaya de Cardiología

Reperusión del IAM en Uruguay 2016. A seis años del PIAM, ¿cómo estamos?

En el año 2010 se crea el Programa Infarto de Miocardio (PIAM)^(1,2) con el objetivo de mejorar el tratamiento de reperusión del infarto agudo de miocardio (IAM) en el país. Proyecto elaborado con esfuerzo y trabajo de varios colegas de la Sociedad Uruguaya de Cardiología (SUC), en conjunto con la Cátedra de Cardiología, la Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva (SUMI) y el Fondo Nacional de Recursos (FNR). Sabemos que se han obtenido mejoras, pero no hemos logrado aún cumplir con los objetivos previstos. En este sentido creemos que debemos tener una actitud crítica y autocrítica para analizar qué es lo que no nos permitió alcanzar nuestras expectativas.

Son múltiples los motivos que hemos estado analizando; uno de los más importantes quizás sea la dificultad en tener registros que nos permitan analizar los números de los pacientes que han recibido tratamiento de reperusión farmacológica luego de la implementación del programa.

Los números que hemos logrado obtener de la base de datos del FNR expresan que tomando como muestra el año 2015, se realizaron en todo el país 1.329 angioplastias primarias (ATCP) y 242 tratamientos de reperusión farmacológica con trombolíticos financiados por el FNR.

En la distribución de los casos existe una heterogeneidad llamativa, con regiones enteras del país lejanas a Montevideo que presentan un registro de tratamiento con trombolíticos en un año de cuatro casos, y a su vez se registraron ACTP en lugares del país muy distantes de Montevideo, lo cual hace imposible que se haya accedido al centro de hemodinamia en tiempos adecuados.

Probablemente corresponda a un subregistro o error de registro; pero lo cierto es que no tenemos datos reales para un análisis adecuado.

También creemos que existe un subregistro o un subanálisis en referencia a los tiempos logrados en el tratamiento de reperusión con ATCP en Montevideo. En aquellos pacientes referidos a su centro asistencial, cuando este no cuenta con sala de hemodinamia, los traslados no permiten cumplir los tiempos óptimos de reperusión. Creemos que los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) deben ser trasladados de inicio a una sala de hemodinamia. De no ser así, deberíamos evaluar la realización de trombolíticos en aquellos centros sin sala de hemodinamia.

Continuando con el análisis, hay otros aspectos que creemos pueden haber influido en la dificultad para la implementación del PIAM: el no mantener el aspecto educativo-formativo; las dificultades logísticas de cada lugar en particular y también de la logística administrativa general; ausencia de coordinación en cada región del país; no generar el concepto de “líderes” locales que lleven adelante la coordinación, y la motivación en los colegas en sus diferentes áreas de trabajo. En fin, mucho para corregir, mejorar y para trabajar.

Sin lugar a dudas y a pesar de las dificultades, la creación y el trabajo realizado con el PIAM hicieron posible adquirir la experiencia necesaria que nos permite continuar transitando la instrumentación de un programa nacional a los efectos de poner a disposición de los pacientes el mejor tratamiento posible en forma oportuna y eficaz.

En este año nos hemos propuesto trabajar en este tema y tratar de mejorar nuestros errores. Desde hace varios meses se viene reuniendo en la SUC un grupo de colegas con la finalidad de darle continuidad al trabajo del PIAM, con actitud crítica y constructiva.

En los encuentros que se han realizado hasta el momento ha sido trascendente la experiencia previa de los integrantes de la SUC en esta materia, así como la necesidad de establecer un Registro Nacional único de IAM y el diseño de una estrategia de tratamiento para todo el país.

Es de destacar que dentro de los objetivos sanitarios del Ministerio de Salud Pública (MSP) para el quinquenio 2015-2020, incluyen el IAM y la hipertensión arterial.

En el caso del abordaje del IAM como objetivo sanitario, resulta sustancial el aporte que pueda realizar la SUC.

Este “Comité de IAM” se ha conformado con integrantes de la SUC, Universidad de la República, FNR, MSP y de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

Nos hemos dividido en dos grupos de trabajo: un área académica de revisión de la evidencia científica, y otra de elaboración de la estrategia para la coordinación del trabajo en cada rincón del país.

Estamos transitando este camino con la expectativa de corregir errores e incorporar nuevas ideas y estrategias con el concepto de que el tratamiento de reperusión del IAM es un derecho de los pacientes y una obligación de los médicos que los asistimos, y con el objetivo de lograr que se realice en forma adecuada.

Dra. Andrea Simeone
Presidente, Sociedad Uruguaya de Cardiología

Bibliografía

1. Programa de Infarto Agudo de Miocardio (PIAM). Rev Urug Cardiol 2010; 25:217-25.
2. Proyecto de coordinación nacional para diagnóstico, valoración y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en Uruguay Rev Urug Car diol 2013; 28: 412-8.

Riesgo cardiorrenal: de la práctica clínica a la generación de conocimiento (y viceversa)

La población mundial ha presentado en los últimos 100 años cambios demográficos y epidemiológicos como nunca antes en la historia. La transición epidemiológica (aumento sostenido de las enfermedades asociadas a hábitos de vida no saludable en detrimento de las enfermedades infecciosas comunicables) y la transición demográfica (envejecimiento sostenido de la población, disminución de la tasa de natalidad y de la mortalidad infantil, urbanización creciente) ha determinado un aumento significativo de algunas enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC) y cáncer.

Nuestro país ha participado de estos cambios, y hace más de 40 años que ostenta una pirámide de edad poblacional y un perfil epidemiológico semejantes a los países que presentan etapas más avanzadas de este proceso de transición. Este hecho explica en parte la alta prevalencia de patología cardiovascular, diabetes y ERC en la población uruguaya, y que ha sido mostrada por varios estudios epidemiológicos nacionales.

En el presente número de la Revista Uruguaya de Cardiología, el artículo **Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica**¹ informa los resultados del análisis longitudinal retrospectivo de una cohorte de 8.407 pacientes portadores de ERC, estadio I a V no dialítica, ingresados a la base de datos del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU). El análisis se centra en el estudio de los factores de riesgo vascular (tradicionales y algunos no tradicionales asociados a la ERC) y el peso de dichos factores sobre la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (NECV), así como evidencia (surgida del análisis transversal de los datos) de la frecuencia ascendente de estas patologías a medida que se produce el deterioro progresivo de la función renal.

El trabajo demuestra que los pacientes portadores de ERC presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular y una incidencia extremadamente elevada de NECV, coincidente con el concepto que establece que la población portadora de ERC se encuentra entre las de mayor riesgo vascular conocido. La incidencia de NECV se asoció en el estudio a factores de riesgo tradicionales (ampliamente conocidos en la población general, pero de alta prevalencia en la población con ERC) y no tradicionales, entre los que se destaca la nefropatía causal de la ERC, el nivel de proteinuria, el estadio de la ERC y la presencia de anemia, hiperfosforemia, o niveles elevados de hormona paratiroidea (PTHi).

Otro hecho a destacar es el hallazgo de que la probabilidad de morir de la población con ERC no dialítica fue tres veces superior a la probabilidad de ingreso a diálisis o trasplante, y similar a la mortalidad de causa cardiovascular.

Ante este hallazgo, los autores recomiendan establecer estrategias de identificación de los pacientes con ERC en poblaciones de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, el control adecuado y el tratamiento oportuno de dichos factores de riesgo. Estos conceptos están bien establecidos en las guías nacionales e internacionales de diagnóstico, prevención y tratamiento de la ERC, que enfocan además en la importancia del tratamiento de los factores que aumentan la progresión de la ERC, en la medida en que cuanto menor sea la reserva funcional renal, mayor es la probabilidad de morir o de presentar NECV. Sobre este aspecto en particular, el artículo demuestra que el buen control glucídico en los diabéticos, así como el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la población general con ERC se asocian con menor mortalidad en el período de seguimiento. De esta forma se establece una base empírica que sustenta

1. Subiza AK, Odriozola M, Ríos P, Lamadrid V, Mazzuchi N, Gadola L. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. Rev Urug Cardiol 2016; 31(2): 206-218

la necesidad de implementar estrategias conjuntas de prevención secundaria renal, cardiovascular (y eventualmente diabetológica) en los pacientes con ERC.

Varios aspectos se destacan en este estudio: la población analizada integra un número importante de instituciones de asistencia del país (alcanza la cobertura del 58% de la población), el tiempo de seguimiento (mediana de tres años) y la profusión de los datos manejados en el análisis.

Un punto en particular que merece destacarse es que el presente estudio analiza información del PSRU recogida por cerca de 100 nefrólogos en formularios estructurados, realizados con el fin de obtener datos en forma sistemática, reflejando las condiciones de los pacientes al ingreso en el programa, las características del cuidado médico y la evolución en el tiempo.

La evidencia médica que se obtiene del análisis de este tipo de registros se considera actualmente entre las de mayor nivel, en la medida que refleja los resultados de la evolución de los pacientes en el contexto del proceso asistencial en el mundo real (por ejemplo, estudios de efectividad comparativa, estudios clínicos pragmáticos, estudios por score de propensión).

Uruguay tiene una larga tradición de recolección sistemática de información en registros estructurados a medida que ocurre el proceso asistencial, tanto en nefrología como en cardiología. Algunos de estos registros reposan en instituciones (historia electrónica informatizada), en Sociedades Científicas o en el Fondo Nacional de Recursos, esperando a ser utilizados para la generación de conocimiento de alta calidad y aplicación inmediata en el cuidado de los pacientes. Desde un punto de vista estrictamente ético, esta información debería analizarse y publicarse para su difusión entre la comunidad científica y la mejora del proceso de atención de otros pacientes en el futuro.

El trabajo Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica publicado en este número de la Revista Uruguaya de Cardiología es un ejemplo más de lo que puede lograrse como resultado del esfuerzo conjunto, responsable y sistemático de la comunidad médica.

*Dr. Alejandro Ferreiro
Profesor Agregado del Centro de Nefrología,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Nefrología*

Bibliografía recomendada

KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic kidney disease. Kidney International Supplements 2013 Jan [consulta 15 Ago 2016]; 3, (1) [aprox.14p.]. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf/.

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Montevideo: FNR;2013 [consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guias_practica_clinica_ERC_2013_tapa.pdf/

Profesionalismo médico. Rupturas y continuidades

Dr. Baltasar Aguilar Fleitas¹

Palabras clave: HUMANIDADES MÉDICAS
PROFESIONALISMO MÉDICO

Key words: MEDICAL HUMANITIES
MEDICAL PROFESSIONALISM

No hace tanto tiempo, apareció en Buenos Aires un libro titulado *Ser médico ayer, hoy y mañana* del médico clínico y académico argentino Alberto Agrest (1923-2012). En un pasaje caracteriza de manera polémica y provocativa a la medicina contemporánea:

“La medicina hoy es más científica, más ética, más económica, más organizada y más controlada que hace cincuenta años. Más científica, más basada en evidencias demostrativas, pero menos observacional y menos basada en la importancia. Más ética, más respetuosa, pero menos comprometida, menos afectuosa y menos generosa. Más jurídica pero más temerosa, más preocupada por el consentimiento –un documento– que por la información que exige comprensión y comunicación. Más económica pero menos equitativa. Más organizada pero menos creativa y menos estimulante de generosidad. Más controlada pero con evaluaciones más rígidas, más preocupada por las guías y reglas que por la individualización, la propia experiencia y la capacidad de mantener la atención. Más preocupada por cometer el menor error posible, que por obtener el mayor beneficio probable para el enfermo. Más preocupada por el oro que por el bronce”.

“Es cierto, –concluye Agrest– la medicina es más científica, más ética, más jurídica, más económica, más organizada y más controlada... pero es menos medicina. Lo deseable es que la medicina sea más sin ser menos”⁽¹⁾.

Esta confesión de Agrest da cuenta de algunos de los cambios que ha tenido la práctica de la medicina en las últimas décadas. Algunos de esos cambios son ciertamente incitantes y estimulantes, como los derivados del avance en el conocimiento cien-

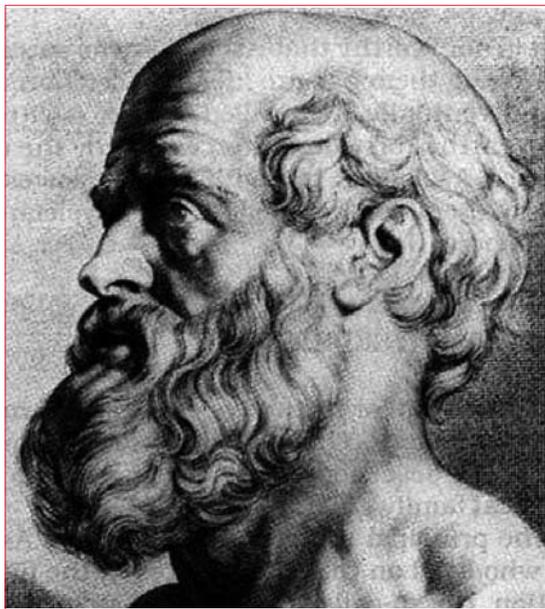
tífico y tecnológico aplicable a los pacientes e incluso a las personas sanas. Pero aun estos avances plantean problemas muy importantes en cuanto a la ética y los costos sociales de sus intervenciones. No nos engañemos, precisamente, los asuntos complejos que esos saltos científico-tecnológicos suscitan están, junto con los horrores de la guerra y de algunas investigaciones, en el origen de la Bioética como disciplina⁽²⁾.

El cambio es el signo más relevante de nuestra época. Esta afirmación es casi un lugar común. Pero también es permitido afirmar que debe haber pocas profesiones que hayan sufrido un embate tan ambiguo –estimulante y desestimulante a la vez– para su ejercicio como la medicina. Las condiciones de su práctica se han modificado y complejizado. Los actores tampoco son los mismos. Para los que cabalgamos entre dos épocas (final del siglo pasado y comienzo del actual), la obra que se representa ante nuestros ojos parece desconocida y con algunas facetas de surrealismo.

A este panorama han contribuido, en proporciones variables, diversos elementos: no solo los problemas propios del avance citado, sino también las nuevas exigencias y expectativas –frecuentemente exageradas– de los usuarios de los sistemas de salud respecto a las posibilidades de la medicina, la medicalización de la sociedad, la judicialización de la asistencia y la práctica de medicina defensiva, las dificultades y desorientaciones en la formación de los médicos y demás integrantes del equipo de salud, la manera en que se administra la atención médica a la población –en grandes instituciones y a través de sistemas fuertemente regulados–, el creciente costo para los Estados que supone prestar asis-

1. Médico Cardiólogo. Co-coordinador y docente del curso de Humanidades Médicas “Pensando en lo que hacemos” para estudiantes de medicina. Facultad de Medicina, UdelaR.

Correo electrónico: baltasaraguilarfleitas@gmail.com



Hipócrates (460-370 aC)

tencia de calidad y la necesidad de distribuir con justicia recursos escasos, la incorporación de nuevas áreas de conocimiento... la lista es larga y el análisis detallado de cada uno de estos factores excede el alcance de este artículo.

Este cambio, esta ruptura, no tiene la apariencia de ser coyuntural y transitorio, sino de largo plazo, tal vez definitivo. Tampoco es benigno o intrascendente: es posible observar alteraciones profundas en el comportamiento de las personas y de los integrantes del equipo de atención. No se trata de un vendaval que afecta solo a nuestra profesión sino que se da en un contexto global, sociopolítico y cultural muy particular, seguramente irreversible, que se puede caracterizar desde diferentes acercamientos o miradas, siendo el enfoque metafórico de Zygmunt Bauman (1925) uno de los más fecundos. Bauman sostiene que vivimos en una “sociedad líquida” y en tiempos de “ceguera moral”. El estado sólido conserva su forma y tiene la propiedad de durar; esta imagen –sostiene el sociólogo polaco– fracasa si se la aplica a la configuración social actual; en cambio, los líquidos son informes, fluyen, cambian constantemente de apariencia; esta metáfora se muestra más adecuada a la hora de representar el mundo contemporáneo^(3,4).

Profesionalismo médico

En ese contexto de transformación líquida permanente los médicos estamos obligados a definir y mantener líneas claras de continuidad con el fin de **preservar los contenidos y dimensiones sustanciales, aquellos elementos medulares, las**

señas de identidad de nuestra profesión, resguardándolos de los avatares de los tiempos y de intereses ajenos a nuestro quehacer. Es la lucha a la que estamos convocados para combatir el riesgo del que hablaba Arthur Schopenhauer a principios del siglo XIX y que se puede aplicar a cualquier época de la humanidad en la que se registran adelantos impactantes: “*Regresa la barbarie a pesar de los ferrocarriles, los cables eléctricos y los globos aerostáticos*”.

Esa identidad del arte médico, el alma y razón de ser de la medicina tienen que ver con el **profesionalismo médico**.

¿Qué es el profesionalismo médico? Existen muchas definiciones, entre ellas la de la Real Academia Española: “*Cultivo o utilización de ciertas disciplinas, artes o deportes, como medio de lucro*”. Esta definición es limitante e insuficiente (y hasta denigrante) para nuestros fines y es por ello que adoptaremos la de la Organización Médica Colegial de España: “*Conjunto de principios éticos y deontológicos, valores y conductas que sustentan el compromiso de los profesionales de la medicina con el servicio a los ciudadanos, que evolucionan con los cambios sociales y que avalan la confianza que la población tiene en los médicos*”⁽⁵⁾.

Los médicos poseemos conocimientos, habilidades, destrezas, juicio clínico, principios y valores éticos que ponemos al servicio de la preservación y recuperación de la salud, el cuidado de los individuos vulnerables, el alivio del sufrimiento y para mantener y mejorar la calidad de vida de la sociedad. No tiene otra finalidad la capacitación básica y especializada que recibimos de nuestros maestros.

Platón en el consultorio o el mundo de las Ideas

Para mejor comprender de qué estamos hablando cuando nos referimos a profesionalismo médico se me ocurrió reflexionar sobre la relación que existe entre nuestra práctica profesional y el **ideal de médico**. En síntesis: con qué modelo de médico nos comparamos día a día.

Frecuentemente ocurre que cuando tenemos que definir un **paradigma** (modelo, patrón o ejemplo a seguir) con todos sus atributos, decimos que nos estamos refiriendo a un cuadro o situación “ideal”. Esta expresión proviene de idea y nos remite casi inmediatamente al filósofo griego Platón. Según Platón, todo lo que vemos y concebimos es pura apariencia, son sensaciones o concepciones engañosas que provienen de los sentidos o de la razón. La esencia última del mundo, según el filósofo ateniense, está constituida por **Ideas**, que a diferencia de lo



Maimónides (1138-1204)

que nos es dado por los sentidos son de carácter inmaterial, no tienen cuerpo, no cambian y poseen la propiedad de ser eternas.

Las cosas particulares (un escritorio) lo son en tanto participan de la Idea general (de escritorio). La “...realidad verdadera no está en el nivel de lo sensible y debe ser descubierta a través del esfuerzo de la contemplación de las Ideas, de las que los objetos particulares son tan solo una participación, una realización siempre imperfecta”⁽⁶⁾.

Estas reflexiones tienen sentido porque las cualidades, las propiedades del *ser médico* son abstractas y componen una Idea general de médico construida históricamente y de la que los médicos particulares, como seres individuales y concretos, participamos en forma imperfecta.

Esta idea general de médico está en el imaginario colectivo desde lo más hondo de la historia. No es solamente una abstracción intelectual de los tiempos que corren. Está en la sociedad, transita por los consultorios y pasillos de hospitales. Actúa ya sea como recuerdo de una época en que los médicos “atendíamos mejor”, como comparación con “los médicos de antes”, como deseo, fantasía, exigencia o reclamo. La categoría universal de médico, la “Idea platónica de médico”, nos interpela desde lo social a todos los médicos en particular.

Lo que debe permanecer ante los cambios

Si todo cambia a ritmo tan rápido, si todo se transforma en torbellino, ¿cómo se mantienen las identidades? ¿Cómo las cosas, en este caso la profesión médica, se distinguen y se identifican entre otras actividades? Los conocimientos y las técnicas varían, las personas



William Osler (1849-1919)

cambian, los sistemas de salud también se modifican. Pero lo que permanece y debería cultivarse es el **acervo del profesionalismo médico**. Vale decir, el capital ético y humanístico de la profesión.

Si bien toda la sociedad y los galenos en particular nos vemos forzados a adaptarnos a esta nueva etapa civilizatoria, ese acomodo lo tenemos que hacer reservándonos el derecho (y la obligación) de resistir la desnaturalización de la medicina por fuerzas que provienen de afuera y de dentro mismo del arte hipocrático. Después de todo es fácil sucumbir a las aristas más degradantes de los cambios si no se tiene una actitud alerta y vigilante en defensa del núcleo fundamental de los principios, valores y conductas que constituyen la matriz humanista de la profesión.

En ese sentido, lo importante es rescatar lo que bien dice el Prof. Julio Cabrera en su obra citada: es preciso realizar permanentemente el **esfuerzo** de descubrir, en la maraña y hasta en la maleza y hojarasca de los actos particulares de los médicos, aquello que nos es propio, que nos dignifica, que es consustancial a la profesión médica. Lo que impulsa a la medicina y trasciende la rutina y la deformación. Ese esfuerzo, esa tarea, de fundirnos en el paradigma-Idea del profesionalismo es impostergable y debería ser un ejercicio cotidiano.

No hay muchas novedades en materia de profesionalismo: no han variado sustancialmente las coordenadas instauradas por los grandes maestros



Luis Jiménez Aranda. *Visita de sala* (1889). Óleo sobre tela, 290 por 445 cm. Museo del Prado, Madrid

Las dimensiones visibles del profesionalismo

No figuran en ninguna hoja de ruta de las asociaciones internacionales dedicadas a estudiar y promover el profesionalismo médico.

Sin embargo, se puede afirmar con certeza que influyen de manera preponderante en el respeto que los pacientes tienen por el médico y en la calidad de la atención.

No son ideas abstractas, ni un principio ni un valor en sí mismas. Son elementos concretos del quehacer cotidiano que le otorgan calidad y jerarquía a la profesión. Son detalles, algunos sutiles y elegantes. Pero son muy importantes. Por eso forman parte, a mi entender, del profesionalismo médico.

En este cuadro del pintor español Jiménez Aranda se representa la visita de médicos a una sala de hospital.

El Profesor examina a la paciente, visiblemente enferma, mediante auscultación directa. Puede estimarse entonces que el hecho ocurrió antes de la invención del estetoscopio por René Laënnec en 1816. La paciente está vestida con un camisón y gorro blancos y ello podría significar que se tenían algunos conocimientos de higiene. La enferma apenas puede incorporarse o es incapaz de hacerlo por sí misma y por eso un ayudante del Profesor la auxilia y colabora para que se mantenga en esa posición.

Otro ayudante, a los pies de la cama, con unos papeles en las manos toma notas referidas a la historia clínica. Cerca de la cabecera de la cama están colgadas las indicaciones y encima de un estante se pueden observar una botella y un tazón.

Los alumnos, entre ellos una mujer, se arremolinan cubiertos sus vestidos de calle por un delantal.

Podríamos seguir completando el cuadro de forma creativa y así imaginarnos que el Profesor y sus alumnos han llegado a la sala respetuosamente, en perfecto orden. Se han acercado a la paciente, el Profesor se ha presentado con su nombre y cargo, y ha hecho lo propio con sus alumnos. Todo pese a que lucen en su atuendo un letrero con el nombre, profesión y especialidad.

Acto seguido le ha preguntado sobre su nombre, edad, ocupación, domicilio y se ha interesado por la composición de su núcleo

familiar. La ha interrogado acerca de su estado general y su disposición de ánimo. Le ha dicho de qué va aquella visita, la ha tranquilizado y le ha solicitado su consentimiento para examinarla.

Con mucho cuidado y con movimientos suaves el Profesor y su ayudante recorrieron las cubiertas de la cama y expusieron el cuerpo de la paciente con gran celo por su pudor. En la cara de la enferma no se ha advertido ningún gesto de malestar, antes bien, es patente su disposición a colaborar.

Los alumnos escuchan atentamente, sin distracciones ni distractores. Estamos en un hospital español de principios del siglo XIX, lejos de adminículos sonantes y pantallas individuales. No se escuchan comentarios de ningún tipo y lo que se habla se habla en voz baja. Nadie ha entrado a la sala sin pedir permiso ni se ha escuchado ningún grito fuera de lugar. Nadie alrededor comenta a viva voz asuntos personales ni realiza comentarios que no vienen al caso.

Se miden las palabras. Se sopesa lo que se debe decir y lo que no se debe decir. Cada palabra emitida por el Profesor tiene gran densidad conceptual desde el punto de vista científico y está desprovista de resonancias innecesarias. Nunca la paciente advirtió tecnicismos que la hicieran sentir un simple objeto de investigación o estudio. El lenguaje empleado, académico pero sin exceso, nada hace sospechar que detrás de esas palabras tan brillantes se oculta algo importante para ella. De tanto en tanto, el Profesor comunica brevemente algún detalle reconfortante para la enferma y le hace saber que entre todos lograrán reflexionar mejor sobre su estado de salud. Durante la breve estadía del grupo con la paciente, nadie exhibió signo alguno de narcisismo médico.

El silencio reina pese a las presencias y movimientos.

Como el silencio de Pablo Neruda: “*Y su vestido suena, callado como un árbol*”.

O el silencio de Jorge Luis Borges: “*Suave como un sauzal está la noche*”.

humanistas de la medicina universal: Hipócrates, Maimónides, Semmelweis, Osler, Schweitzer...

¿Por qué tanta preocupación entonces por el profesionalismo médico? La respuesta es clara: porque estamos ante el riesgo de la desprofesionalización de la medicina. Esta preocupación es común a todo Occidente⁽⁷⁾.

Siguiendo a Patiño Restrepo, expresidente de la Asociación Colombiana de Cirugía, la desprofesionalización de la medicina es esa "...ominosa incipiente realidad... (por la cual la medicina)... pasaría de ser una noble profesión a convertirse en un simple oficio al servicio de los intereses corporativos"⁽⁸⁾.

Por eso se han conformado, entre otras, organizaciones como el Medical Professionalism Project, un movimiento que tiene como objetivo reforzar el profesionalismo médico basado en principios y compromisos.

Principios

De acuerdo con el mismo autor los tres principios fundamentales que integran el concepto de profesionalismo médico son:

1. **Principio de superioridad del bienestar del paciente.** Quiere decir que la resolución juiciosa y técnicamente rigurosa de los problemas de salud del enfermo, la consideración a su biografía, vivencias y sufrimiento están por encima de cualquier otro tipo de interés personal, corporativo o institucional.

En relación con este principio, se discute actualmente en muchos países del orbe el tema de la integridad física del propio médico cuando no están garantizadas las condiciones mínimas de seguridad y proliferan los casos de violencia contra médicos y personal de salud. ¿Hasta dónde debe llegar la exposición del médico y del personal de salud el asumir riesgos en procura de privilegiar el bienestar del paciente? ¿Cuáles son los riesgos inherentes a la profesión y cuáles no?

2. **Principio de autonomía del paciente.** Como consecuencia del reconocimiento y defensa de los derechos humanos (Declaración de los Derechos Humanos, 1948; Código de Núremberg, 1947; Informe Belmont, 1978; Principles of Biomedical Ethics, 1979) asistimos desde hace décadas a la muerte del paternalismo médico: las personas son las que deciden, en última instancia, lo que desean hacer con su cuerpo tanto en la asistencia como en la investigación. Eso no quiere decir que haya desaparecido la asimetría entre médico y paciente en cuanto a saber y expe-

riencia. El conocimiento técnico siempre asesora, aconseja, encauza la conducta a seguir en cada caso.

La base práctica, ineludible de este principio, la forma operativa de garantizarlo es el consentimiento informado cuando este se realiza de manera adecuada.

3. **Principio de justicia social.** Los médicos somos en última instancia corresponsables en la asignación de recursos. El equilibrio con el que debemos desempeñarnos es el producto de una tensión entre la obligación de eliminar de nuestra práctica cualquier tipo de discriminación, por un lado, y el cuidadoso manejo de los recursos que siempre son finitos, por otro.

Compromisos

Los compromisos que establece el Medical Professionalism Project (con variantes que introduzco para simplificar o abundar en algunos aspectos más adecuados a nuestra realidad) son:

1. **Compromiso con las competencias profesionales.** El médico posee un capital de saberes certificado por la escuela de medicina que lo formó, pero este compromiso va más allá y significa que asume la necesidad de mantener actualizados esos conocimientos. Al mismo tiempo se acepta la obligación de contribuir de manera directa o indirecta al avance científico y a la difusión del mismo.

El empleo del saber médico implica desarrollar y aplicar el **juicio clínico** que permita vérselas con el paciente como individuo único e irrepetible por más que en su cuerpo reproduzca tal o cual patología. Además de su enfermedad el paciente posee carga biográfica, su afección se refracta según su contexto, sus expectativas y valores, está atravesado por una vivencia de amenaza e interrupción de sus proyectos vitales debido a la irrupción de la enfermedad.

Esta consideración hacia la globalidad del paciente a la hora de aplicar el conocimiento debe complementarse con el arte de manejar la inseguridad y la perplejidad: la práctica médica es un campo de actividad regido por la **incertidumbre** y la **variabilidad**, que son propias de la lógica biológica. Citando a William Osler (1849-1919): "*La buena medicina clínica siempre mezclará el arte de la incertidumbre con la ciencia de la probabilidad*"⁽⁹⁻¹¹⁾.

A la hora de obtener y aplicar el saber médico al paciente particular es preciso un manejo cuidadoso de las evidencias científicas y el análisis crítico de sus fuentes. Esta destreza es trascenden-

te en la época actual en la que los médicos nos vemos forzados a capacitarnos y mantenernos actualizados, hurgando en lo que algunos autores han dado en llamar “neblina informativa”, donde lo serio y riguroso se mezcla con lo interesado y hasta burdo⁽¹²⁾.

La formación médica continua y la recertificación son temas de debate actualmente en nuestro país.

2. **Compromiso de honestidad con los pacientes.** Significa que siempre debemos informar al paciente de manera sincera, íntegra y clara sobre los beneficios y riesgos de las intervenciones, sobre la evolución de su enfermedad y complicaciones, y toda vicisitud en el curso de acción de nuestro servicio profesional.

A nivel práctico este compromiso se relaciona con las dificultades que el cuerpo médico tiene en general con el reconocimiento y análisis del error en medicina.

3. **Compromiso de confidencialidad.** El médico recibe información personal y familiar relevante que debe resguardar del uso por terceros salvo que esté en riesgo un bien público superior. En la actualidad este tema se considera prioritario en atención a las nuevas tecnologías: difusión por redes sociales de casos que pueden violar la confidencialidad, garantías de confidencialidad en el uso de la historia clínica electrónica y comunicación entre médicos de material clínico por vía correo electrónico y WhatsApp⁽¹³⁾.
4. **Compromiso de mantener adecuadas relaciones con pacientes y familiares.** La relación médico-paciente es asimétrica y lo seguirá siendo. El poder médico que surge de esa asimetría y del simbolismo subyacente –el individuo que tiene en sus manos la salud y hasta la vida de las personas– no debe llevar, so pena de un fuerte reproche ético, a derivar las relaciones con las personas hacia ámbitos ajenos al ejercicio profesional.
5. **Compromiso de mejorar la calidad de la atención** (incluido el acceso a atención de calidad). La calidad en la atención se logra por la conjunción de múltiples factores y decisiones de los que solo una parte depende de los médicos. Pero los médicos nunca estamos eximidos de brindar una prestación calificada y virtuosa. Si bien la medicina no es una ciencia exacta y reducirla a números es un grave error, no podemos ignorar que en la época contemporánea la calidad no solo se percibe, sino que también se

mede con indicadores. El apego a este compromiso significa, entonces, que además de estar atentos a estas modernas herramientas de gestión, los médicos debemos formar parte de la primera línea en el reclamo de mejora de los indicadores relevantes de calidad.

Los indicadores usados en medir la calidad en salud no son todos relevantes sino que lo son solo aquellos que demostradamente tienen impacto sobre la salud individual y colectiva. Se debe rechazar por inconducente –y hasta antiético– cualquier otro indicador que traiga consigo la burocratización innecesaria de la asistencia médica y que sirva solo para disquisiciones administrativistas.

La calidad también se preserva y fomenta con el celo con que se indican todos los procedimientos, en particular los de alto costo: eso quiere decir que debe ponerse foco en las relaciones costo/eficacia y riesgo/beneficio.

La indicación de procedimientos injustificados o la promoción de una excesiva medicalización de la sociedad está demostrado que no solo no logra beneficios sino que atenta contra la seguridad de los pacientes.

6. **Compromiso de manejo adecuado de los conflictos de interés.** Este es un tópico que ha adquirido particular relevancia en nuestro tiempo y ha provocado legislación y normatizaciones específicas por parte de Estados, Colegios Médicos y Sociedades Científicas. La actividad del médico, que comparte junto con el paciente el centro de la atención, es sometida a frecuentes presiones y tentaciones, unas veces soterradas y otras desembozadas, que lo pueden apartar de la rectitud y virtuosismo profesional. El ocultamiento o utilización de intereses espurios es una grave falta ética.

7. **Compromiso de autorregulación.** La profesión médica debe ser capaz de autorregularse, vale decir que en base a los principios y valores que la rigen debe poder identificar y sancionar las conductas y prácticas que coliden con esos mismos principios y valores. La herramienta para ello es la colegiación obligatoria que permita someter a consideración de pares esas prácticas sospechosas de reproche ético comparándolas con un código deontológico, como el Código de Ética Médica.

La sanción penal, en cambio, es de incumbencia de la Justicia, y la defensa de otros intereses (corporativos, económicos, de condiciones de trabajo, salariales, etcétera) lo son de los gremios médicos.

Bibliografía

1. **Agrest A.** Ser médico ayer, hoy y mañana. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2008: 75-6.
2. **Jonsen A.** The Birth of Bioethics. New York: Oxford University Press; 1998.
3. **Bauman Z.** La modernidad líquida. México: Fondo de Cultura Económica de España; 2002.
4. **Bauman Z, Donskis L.** Ceguera moral. La pérdida de la sensibilidad en la sociedad líquida. Barcelona: Espasa Libros; 2015.
5. **Organización Médica Colegial de España.** Profesión Médica. Profesional médico. Profesionalismo médico. Madrid: Viguera Editores; 2010 [consulta 4 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.cgcom.es/sites/default/files/profesionalismo.pdf>
6. **Cabrera J.** Cine: 100 años de filosofía. Barcelona: Gedisa; 2015: 59.
7. **Berwick DM, Nolan TW.** Physicians as leaders in improving health care: a new series in Annals of Internal Medicine. Ann Int Med 1998; 128(4): 289-92.
8. **Patíño Restrepo JF.** El profesionalismo médico. Rev Colomb Cir 2004 [consulta 21 Mar 2016];19 (3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v19n3/v19n3a2.pdf>
9. **Moreno Rodríguez MA.** La medicina basada en la evidencia y la práctica médica individual. Rev Cubana Med 2005 [consulta 9 Jul 2016];44 (3-4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000400015&lng=es&nr m=iso&tlng=es.
10. **Sandoya E.** La incertidumbre en medicina. Tendencias en medicina 2014; 22 (44): 131-8.
11. **Otero Bosque AM.** Por ser médico. Reflexiones de un médico clínico. Montevideo; 2016: 63-73.
12. **Manzano D.** Correlación no es causalidad. Madrid: Jot Down; 2016 [consulta 9 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.jotdown.es/2016/06/correlacion-no-implica-causalidad/>
13. **Tajer C.** La cardiología en la era de las redes sociales. Las revistas científicas, la inteligencia colectiva y los prosumidores digitales. En Tajer C. La medicina del nuevo siglo. Bs. As: libros del Zorzal; 2011: 127-54.

Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Dres. Ana Karina Subiza¹, Mariela Odriozola², Pablo Ríos³, Verónica Lamadrid^{4,5}, Nelson Mazzuchi⁵, Liliana Gadola⁶, en nombre de los nefrólogos que reportan al Programa de Salud Renal del Uruguay (ver anexo 1)

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene elevada prevalencia y morbimortalidad cardiovascular (CV).

Objetivos: analizar la prevalencia de factores de riesgo y tratamientos en la población del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU) y su asociación con eventos CV y supervivencia.

Método: estudio retrospectivo de la cohorte del registro del PSRU, que representa 58% de la población del país, entre 29/9/2006 y 31/12/2014. Los criterios de inclusión son: personas ≥ 20 años, con alteraciones renales por más de tres meses, filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² o proteinuria > 300 mg/día o albuminuria > 30 mg/día en diabéticos, con seis o más meses en control. Se incluye registro de nuevos eventos cardiovasculares (NECV), ingreso a tratamiento de sustitución renal (TSR) y fallecimientos.

Resultados: se incluyeron 8.407 individuos, edad 68 ± 14 años, 56% hombres, 66,6% > 65 años. Se observó elevada prevalencia de factores de riesgo CV. Se reportaron 2.245 NECV no fatales en 1.439 individuos (18,9%), tasa 10,1 por 100 pacientes-año (pac-año). Fallecieron 1.380 pacientes, 32,7% de causa CV. La tasa de ingreso a tratamiento de sustitución renal (TSR) fue de 1,94, la de mortalidad global de 6,2 y de causa CV de 2,03 por 100 pac-año. Se demostró la asociación de NECV y mortalidad con factores de riesgo tradicionales y vinculados a ERC, así como disminución con control glucídico y tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Conclusiones: la población con ERC presenta múltiples factores de riesgo CV con elevada morbimortalidad, lo que amerita detección precoz y tratamiento.

Palabras clave: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
FACTORES DE RIESGO
PREVALENCIA
URUGUAY

Cardiovascular risk in chronic kidney disease

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent condition with high cardiovascular morbidity and mortality.

Objectives: the aim of the study was to analyze risk factors and treatments in the Uruguayan National Renal Healthcare Program (NRHP) and their association with cardiovascular events (CVE) and survival.

Methods: this is a cohort study of patients included in the Uruguayan NRHP Registry, from 29/9/2006 to 31/12/2014. The inclusion criteria were age ≥ 20 years, kidney disease for more than 3 months, estimated glomerular filtration rate (eFG) < 60 ml/min/1.73 m² and/or proteinuria > 300 mg/day or albuminuria > 30 mg/day in diabetics, with ≥ 6 months under surveillance. The end-points were a new CV event, renal replacement therapy (RRT) or death.

Results: 8.407 patients were included, mean age 68 ± 14 years, 56% males, 66,6% > 65 years. Cardiovascular risk factors were highly prevalent. 2.245 new CVE were registered in 1.439 (18.9%) patients who survived (10.1/100 patient-year (pt-yr)). 1.380 patients died, 32.7% of them from a CVE. RRT rate was 1.94 / 100 pt-yr, global mortality rate 6.2 and CV mortality rate 2.03 / 100 pt-yr. There was significant association between new CVE and traditional and CKD related risk factors, as well as a better outcome with good glycemic control and treatment with angiotensin converting enzyme inhibition

Conclusion: CKD patients have many CV risk factors and high mortality, so early detection and treatment strategies are important.

Key words: CHRONIC KIDNEY DISEASE
RISK FACTORS
PREVALENCE
URUGUAY

1. COMERO-IAMPP (Rocha).
2. COMEPA y ASSE (Paysandú).
3. Programa de Salud Renal del Uruguay (Fondo Nacional de Recursos).
4. COMECA (Canelones).
5. Comisión Asesora del Programa de Salud Renal del Uruguay.
6. Universidad de la República.

Correspondencia: Liliana Gadola. Correo electrónico: lilianagad@gmail.com

Recibido Abr 28, 2016; aceptado Jul 28, 2016.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene elevada incidencia y prevalencia, reportadas a nivel internacional⁽¹⁾ y nacional^(2,3), elevada morbimortalidad cardiovascular y costos en salud. En pacientes con ERC, la principal causa de muerte es la cardiovascular, y el daño cardiovascular aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular, como ha sido reportado en varias publicaciones⁽⁴⁻⁶⁾.

En 2010 se realizó una conferencia internacional respecto a la enfermedad cardiovascular (ECV) en la ERC, en la que se profundizó respecto a la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento⁽⁷⁾. Este compromiso cardiovascular incluye coronariopatía y miocardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica⁽⁷⁾. Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación han sido muy estudiados, así como el eventual impacto de medidas preventivas y terapéuticas, lo que aún no está completamente establecido.

Epidemiología de factores de riesgo de ECV en ERC (tradicionales y vinculados a ERC). Datos internacionales y nacionales. En los pacientes con ERC se han descrito factores de riesgo de ECV tradicionales (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo) y factores no tradicionales vinculados a la ERC (por efecto de las toxinas urémicas, injuria nitro-oxidativa, inflamación)⁽⁵⁻⁸⁾. Muntner y colaboradores⁽⁸⁾ encontraron asociación entre factores clásicos de riesgo cardiovascular e incidencia de ERC extrema y mortalidad, pero plantean que debería evaluarse el factor de confusión que implica el deterioro progresivo de la función renal. Varios autores señalan que estos factores de riesgo, si bien frecuentes en esta población, no explican completamente la alta incidencia de eventos ni la mortalidad de causa cardiovascular⁽⁷⁾.

Mecanismos fisiopatológicos. El daño vascular en la ERC contribuye a la miocardiopatía isquémica, a la enfermedad cerebrovascular y a la arteriopatía periférica de miembros inferiores.

Numerosos autores⁽⁹⁻¹⁷⁾ destacan la importancia de profundizar en el conocimiento fisiopatológico y en la detección oportuna de estos factores de riesgo, para orientar el tratamiento que permita disminuir la progresión, simultáneamente, de la ERC y de la ECV en esta población. Con el objetivo de contribuir en esta línea de investigación planificamos el presente estudio.

Objetivos

Analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tradicionales y vinculados a ERC, así como

los tratamientos instituidos, en la población del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU) y su asociación con los eventos cardiovasculares reportados y supervivencia.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes de las instituciones adheridas al Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU), e incluidos en el registro del mismo, en el período 1/10/2004 a 31/12/2014. Las instituciones adheridas representan el 58% de la población del país. Los criterios de inclusión en el registro del PSRU son: personas ≥ 20 años, con alteraciones renales persistentes por más de tres meses, con filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1,73 m², o proteinuria mayor de 300 mg/día o albuminuria mayor de 30 mg/día en diabéticos. Al registro se integran datos del registro de cirugías cardíacas y angioplastias del Fondo Nacional de Recursos (FNR) (donde captan el 100% de las mismas), del Registro Uruguayo de Diálisis y del Registro de Fallecidos del Ministerio de Salud Pública, para incluir datos de estudios y tratamientos de eventos cardiovasculares, de ingresos a tratamiento de sustitución renal y fallecimientos con la causa (se dispone de datos de causa en 90,9% de los fallecidos). Las causas de muerte se agruparon de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10). Desde el 29/9/2006 se registraron los nuevos eventos cardiovasculares, por lo cual el presente estudio incluye datos de los pacientes del registro del PSRU que cumplían los criterios de inclusión al mismo y tenían seis o más meses en control, desde el 29/9/2006 hasta el 31/12/2014.

Se analizaron edad, sexo, antecedentes de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo (tabaquismo, glucemia, colesterolemia, índice de masa corporal [IMC] y presión arterial [sistólica y diastólica], uricemia, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea intacta [PTHi], hemoglobinemia, hemoglobina A1c, niveles de proteinuria [inicial y final] y tratamiento con estatinas y bloqueo del sistema renina-angiotensina. Se establecieron definiciones operativas para las variables en estudio (anexo 2).

Se consideraron nuevos eventos cardiovasculares (NECV) a los episodios (según definiciones en anexo 2) que se presenten o se diagnostiquen entre el primer control registrado de cada paciente incluido y el evento final, con igual definición que los referidos en los antecedentes, independientemente de su evolución.

El tiempo de seguimiento (para cálculo de tasa de incidencia de primer NECV): se contabilizó desde el primer control luego de 29/9/2006 hasta el pri-

Tabla 1. Datos de la población estudiada (PSR 10/2006-12/2014).

Número total	8.407
Tiempo de control	
Mediana ± DS y rango (años)	2,8 ± 1,7 (0,5-8,2)
Años-pac	22.253
Sexo (% masc / fem)	56% / 44%
Edad (media ± DS y rango) años	68 ± 14 (20- 99)
Nefropatía (%)	
Vascular	49,8
Diabética	13,5
Tub-intersticial obst	5,1
Glomerulopatía	4,8
Otras	11,7
Sin diagnóstico	15,0
Etapa ERC al ingreso (%)	
I (FGe > 90 ml/min/1,73 m ²)	3,0
II (FGe 60-89 ml/min/1,73 m ²)	4,5
IIIa (FGe 45-59 ml/min/1,73 m ²)	26,8
IIIb (FGe 30-44 ml/min/1,73 m ²)	37,6
IV (FGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	24,7
V (FGe < 15 ml/min/1,73 m ²)	3,4

* KDIGO, según filtrado glomerular estimado (FGe) ml/min/1,73m².

mer NECV fatal o no fatal, último control, ingreso a tratamiento de sustitución renal o fallecimiento de otra causa (no cardiovascular) según corresponda.

Para el análisis multivariado de riesgo relativo de primer NECV se utilizó como “punto final” la aparición del primer NECV, independientemente de su evolución (fatales y no fatales)

Análisis estadístico. Se calcularon medias y desvío estándar de los datos con distribución normal o mediana y rango. Se analizó el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares con el modelo de riesgo proporcional de Cox y de cada paciente se consideró el primer evento cardiovascular fatal o no fatal y el tiempo correspondiente. Se realizó un primer análisis multivariado (riesgo proporcional de Cox) en el que se utilizaron como variables de ajuste: edad, sexo, diabetes, dislipemia, antecedentes cardiovasculares, tabaquismo, neoplasia y como variables continuas, presión arterial sistólica, diastólica, IMC, filtrado glomerular estimado, uricemia y proteinuria. En una segunda etapa se realizó análisis multivariado para otros factores de riesgo específicos (calcemia, fosforemia, glucemia, hemoglobina, PTHi, ta-

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en población incidente.

Diabetes (%)	36,4
Hipertensión arterial(%)	90,5
Tabaquismo (%)	7,3
Dislipemia (%)	61,7
IMC > 25 (%)	76
IMC > 30 (%)	38,1
Enfermedad cardiovascular (%)	40,5
Cardiopatía isquémica	20,5
Hipertrofia ventricular izquierda	17,3
Insuficiencia cardíaca	7,6
Accidente cerebrovascular	5,2
Arteriopatía vascular periférica	5,2

sa de progresión de ERC) y tratamientos (estatinas, bloqueo del sistema renina-angiotensina) y se utilizaron las variables iniciales significativas como variables de ajuste. Para el análisis de riesgo relativo se definió como “punto final” la aparición del primer NECV fatal o no.

Consideraciones éticas. La inclusión al registro del PSRU es voluntaria, incluye individuos de 20 o más años, los pacientes firman el consentimiento informado al ingreso y el análisis de los datos se realiza sin incluir ningún dato identificatorio, ya que la base analizada está disociada de acuerdo a la legislación vigente (ley de Hábeas Data N° 18331)

Resultados

La población analizada, correspondiente al período 29/9/2006 - 31/12/2014, incluyó 8.407 individuos, con edad de 68 ± 14 años (entre 20 y 99 años), 56% hombres (tabla 1). El 66,6% eran mayores de 65 años; 26,2% entre 45 y 65 años y 7,2% entre 20 y 44 años. Los diagnósticos de nefropatía, informados por el nefrólogo tratante, fueron: vascular 49,8%, diabética 13,5%, tubulointersticial obstructiva 5,1%, glomerulopatías primarias 4,8%, otras 11,7% y sin diagnóstico 15,0%. Al momento del ingreso y de acuerdo a la clasificación KDOQI^(7,18), la mayoría de los individuos se encontraban en etapa III (26,8% en IIIa y 37,6% en IIIb) y 24,7% en etapa IV. El FGe promedio al ingreso fue de 44,8 ± 21,4 ml/min/1,73 m². El seguimiento en PSRU fue de 22.253 paciente-años (tabla 1) con una mediana de 2,8 ± 1,7 años (0,5-8,2 años).

Antecedentes de ECV y de factores de riesgo cardiovascular. Previo al ingreso al registro del PSRU

Tabla 3. Parámetros clínicos - bioquímicos, iniciales y finales (media±DS).

	<i>Control inicial</i>	<i>Ultimo control</i>	<i>Dif</i>
Presión arterial sistólica (mmHg) (n=8.385)	134,1±22,1	130,1±19,2	*
Presión arterial diastólica (mmHg) (n=8.380)	76,6±12,9	74,1±11,9	*
Creatininemia (mg/dl) (n=8.407)	1,74±0,83	1,83±1,08	*
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) (n=8.407)	44,7±20,1	42,3±20,0	*
Uricemia (mg/dl) (n=7.862)	6,57±2,60	6,20±1,82	*
Calcemia (mg/dl) (n=6.218/5.769)	9,28±1,86	9,27±1,04	NS
Fosforemia (mg/dl) (n=5.294/4.488)	3,99±2,00	3,93±1,43	*
Hormona paratiroidea intacta (pg/ml) (n=981)	-	191±218	
Bicarbonatemia venosa (mEq/l) (n=539/2.636)	23,49±4,29	23,47±3,29	NS

Se analizan pares de datos iniciales y finales.
* Test T para muestras pareadas, p < 0,05

Tabla 4. Nuevos eventos cardiovasculares (NECV) no fatales del 29/9/2006 al 31/12/2014.

<i>Tipo</i>	<i>Eventos (n)</i>	<i>Pacientes afectados (n)</i>
Total en el período	2.245	1.439*
Cardiopatía isquémica	1.333	904
Insuficiencia cardíaca	496	353
Arteriopatía periférica	232	173
Accidente cerebrovascular	184	159
Tiempo de exposición 22.253 años-paciente		

* 974 (67,7%) pacientes tuvieron un solo NECV y 465 (32,3%) dos o más NECV

tenían antecedentes de diabetes mellitus 36,4% de la población incluida y 40,5% de enfermedad cardiovascular (ECV), en ellos predominaba la cardiopatía isquémica (20,5%) (tabla 2). Se analizó la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (disponibles en el registro): a) *clásicos*: tabaquismo (7,3%), diabetes (36,4%), dislipemia (61,7%), índice de masa corporal (IMC) (76,0% mayor de 25), hipertensión arterial (90,5%) (tabla 2), y b) *vinculados a la ERC*: uricemia, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea (PTHi), hemoglobinemia, y proteinuria. La tabla 3 muestra los valores iniciales y finales de estas variables.

Incidencia de NECV no fatales. En el período de observación (9/2006-12/2014) se reportaron 2.245 NECV no fatales en 1.439 individuos de un total de 8.407 pacientes registrados (18,9%), (tabla 4). El 67,7% tuvo un único NECV y 32,3% más de uno. La tasa de NECV fue de 10,1 por 100 pacientes-año (pac-año), con tasas de incidencia por 100 pac-año de cardiopatía isquémica (5,99), insuficiencia cardíaca (2,23), arteriopatía periférica (1,04) y acciden-

te cerebrovascular (0,83) (tabla 4). Las personas con eventos por enfermedad vascular periférica y por ataque cerebrovascular fueron 2% y 1,8% del total, respectivamente.

Mortalidad global e incidencia de NECV fatales. En el período considerado fallecieron 1.380 pacientes, de los cuales 32,7% fueron de causa cardiovascular y en 9,1% la causa no estaba especificada. La tasa de mortalidad global fue de 6,2 por 100 pac-año. Se registraron 451 muertes de causa cardiovascular, en los 8.407 pacientes (tiempo 22.253 años-paciente), tasa 2,03 por 100 pac-año, de las cuales 293 fueron de causa cardíaca (tasa 1,32 por 100 pac-año) (tabla 5).

Ingresos a tratamiento de sustitución renal (TSR). En el período considerado (9/2006-12/2014) ingresaron a TSR (diálisis o trasplante) 431 pacientes incluidos en el registro del PSRU, lo que determina una tasa de 1,94 pac-año.

Factores de riesgo de NECV. El análisis de los factores de riesgo de NECV no fatales y fatales muestra la importancia de los antecedentes cardio-

Tabla 5. Mortalidad global y por nuevos eventos cardiovasculares (29/9/2006-31/12/2014).

	N	Tasas (/100 pac-año)
Enfermedad cardíaca	293	1,32
Enfermedad cerebrovascular	116	0,43
Enfermedad vascular periférica	42	0,19
Enfermedad vascular sin especificar	20	0,09
Total de muertes de causa cardiovascular	451	2,03
Muertes por otras causas	804	3,61
Muertes sin dato de causa	125	0,56
Total de muertes	1.380	6,20

Tabla 6. Factores de riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

	RR	IC	P
Antecedentes			
Cardiopatía isquémica	2,15	1,95-2,38	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	1,96	1,69-2,27	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	1,66	1,45-1,90	< 0,001
Accidente cerebrovascular	1,28	1,07-1,42	< 0,006
Diabetes	1,28	1,16-1,41	< 0,001
Edad (años)	1,02	1,02-1,03	< 0,001
Sexo (masculino vs femenino)	1,33	1,20-1,47	< 0,001
Proteinuria inicial (sí/no)	1,22	1,09-1,37	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	0,99	0,99-0,99	< 0,001
Modelo de riesgo proporcional de Cox. Se incluyeron 8.407 pacientes con datos completos de factores de riesgo. Se registraron 1.509 primeros NECV fatales y no fatales.			

vasculares (tabla 6) al momento del diagnóstico de nefropatía. Para el análisis de riesgo relativo se definió como “punto final” la aparición del primer NECV fatal o no.

- El antecedente de evento cardiovascular* (tabla 6), así como la mayor edad, el sexo masculino y la proteinuria inicial se asociaron significativamente a mayor riesgo de NECV.
- La disminución del filtrado glomerular aumenta el riesgo* y en relación a las etapas de la ERC es significativo en las etapas IV y V (tabla 7). La tasa de progresión de la ERC también se asocia a mayor riesgo: en referencia a los pacientes estabilizados, los pacientes con progresión rápida tuvieron RR 1,49 (IC 1,27-1,74) (p < 0,001).
- Se analizó la proteinuria* como variable categórica (tabla 8) y, en el análisis multivariado, se observó una asociación significativa, con mayor riesgo de NECV, en los grupos con proteinuria mayor de 0,5 g/día.
- La PAS, PAD, glucemia en ayunas, hemoglobina A1c y uricemia finales elevadas, la hemoglobine-mia descendida y el tabaquismo*, se asociaron a un mayor riesgo relativo (RR) de primer NECV fatal o no (tabla 9). Al analizar el RR según los rangos de PAS, se observa una curva en U, con RR de NECV significativamente mayor en el grupo de PAS < 120 mmHg así como en el grupo de PAS ≥ 160 mmHg (RR 1,37, IC 1,1-1,7) (figura 1).
- Metabolismo óseo-mineral*. Se dispone de datos de niveles de PTHi en 1.042 pacientes, principalmente en etapa III (427) y IV (385). El au-

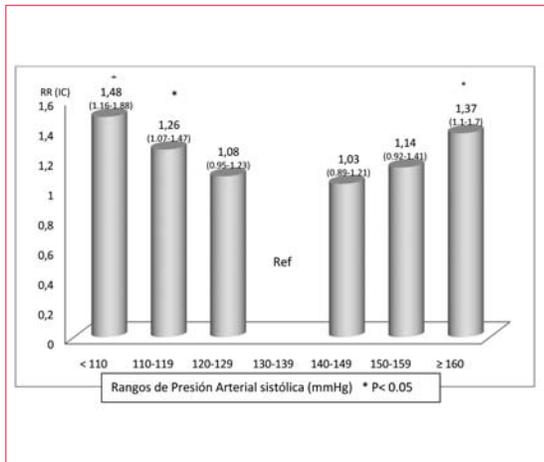


Figura 1. Presión arterial sistólica (mmHg). Riesgo relativo e intervalos de confianza (RR-IC) de NECV fatales y no fatales, ajustado para edad, sexo, comorbilidad, FGe y proteinuria inicial, según rangos de presión arterial sistólica. Curva en “U”.

mento de cada 10 pg/ml aumenta el riesgo de primer NECV en 1% y en el análisis multivariado ajustado a factores de confusión los niveles crecientes se asocian a un riesgo significativamente mayor ($p < 0,01$). Los niveles de fosforemia final elevada se asociaron asimismo a mayor riesgo de NECV fatal o no (tabla 9).

El IMC, obesidad central y colesterolemia no tuvieron asociación significativa con primer NECV fatal o no en esta cohorte.

Impacto del tratamiento. En los pacientes diabéticos el adecuado control metabólico (glucemias en ayunas de control < 126 mg/dl y hemoglobina A1c $< 7\%$) se asociaron a un menor RR de primer NECV fatal o no (0,85 y 0,83, $p < 0,034$ y $0,044$, respectivamente) (tabla 9). En toda la población la indicación de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el primer control, disminuyó significativamente el riesgo de primeros NECV fatales y no fatales (RR 0,86, IC 0,70-0,92) (ajustado a variables de confusión) (figura 2). El uso de ARAII (RR 0,94, IC 0,82-1,07) y la asociación de ambos grupos farmacológicos (RR 1,26, IC 0,99-1,61) no se asociaron a un beneficio significativo. En el análisis univariado el uso de ARAII se asoció a menor RR, pero en el análisis multivariado, ajustado a variables de confusión, no fue significativo. El uso de estatinas no se asoció a cambios en la evolución.

Discusión

La ERC es reconocida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^(1-7,20). Dado que la prevalencia de la misma es muy elevada,

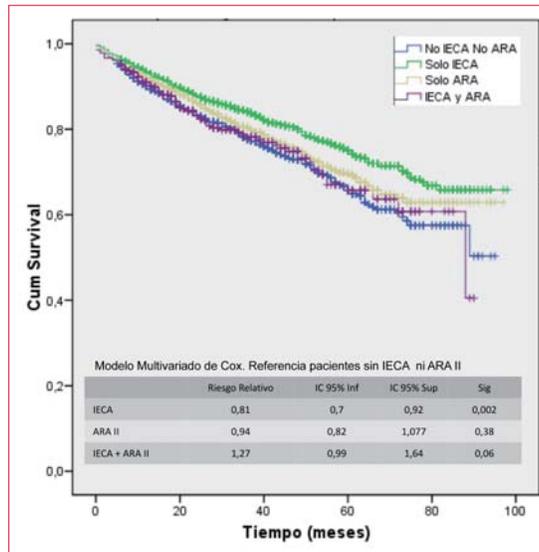


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan Mayer libre de primeros eventos cardiovasculares fatales o no. Dentro del gráfico, tabla con modelo multivariado de Cox donde se observa el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina respecto a la población sin tratar.

su presencia debe ser detectada tempranamente para instaurar medidas de nefroprevención. El estudio NAHNES III⁽²¹⁾, en población de Estados Unidos mayor de 12 años en el período 1988-1994, reporta una prevalencia de individuos con creatinemia de 1,5 mg/dl o mayor de 9,74% en hombres y de 1,78% en mujeres. Se destaca así la alta prevalencia de ERC en población general, aun con las limitaciones de la creatinemia aislada como marcador de ERC (asociación no lineal con el filtrado glomerular y variación con edad, sexo, masa corporal y raza).

El presente estudio analiza una vasta cohorte uruguaya, lo que permite conocer datos nacionales respecto a patologías de alta incidencia y agravación recíproca, como la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica.

Población. La población (8.407 individuos, con 22.253 años-paciente de seguimiento) analizada en el presente estudio está constituida por pacientes incluidos en el PSRU, por lo tanto con diagnóstico de nefropatía y en control con nefrólogos de los grupos que reportan al registro del PSRU (de instituciones tanto públicas como privadas que representan al 58% de la población total del país). Así definida, esta población sería representativa de la población con ERC de Uruguay, aunque pudiera existir un sesgo en el sentido de que está en control nefrológico, lo que implica que fue asistida por médicos del primer nivel y fue derivada a la consulta nefrológica en el sistema de referencia-contrarreferencia recomendado por el PSRU⁽²²⁾.

Factores de riesgo de NECV en la ERC. El análisis de los datos registrados permitió definir los prin-

Tabla 7. Riesgo de NECV según etapa de ERC al ingreso al PSR y progresión.

	N (%)	RR	IC	p
Etapa I	3%	Ref		
Etapa II	4,70%	1,48	0,88 - 2,39	0,144
Etapa III a	26,50%	1,42	0,88 - 2,32	0,153
Etapa III b	37,60%	1,53	0,94 - 2,48	0,084
Etapa IV	24,70%	1,72	1,96 - 2,79	0,029
Etapa V	3,50%	2,49	1,27 - 4,22	< 0,001
Filtrado glomerular estabilizado	56,20%	Ref		
Progresión moderada	28,60%	1,12	1,0 - 1,26	0,049
Progresión rápida	15,20%	1,49	1,27 - 1,74	< 0,001

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad y proteinuria inicial.
Etapas de ERC según K DOQI.
Progresión moderada: descenso de FGe 1 - 5 ml/min/1,73 m² por año.
Progresión rápida: descenso de FGe mayor a 5 ml/min/1,73 m² por año.

Tabla 8. Riesgo de nuevos eventos cardiovasculares según grupos de proteinuria.

	N (%)	RR	IC	p
Proteinuria inicial				< 0,004
Negativa	80,6	Ref		
< 3 g/día	14,3	1,21	1,06 - 1,38	< 0,006
≥ 3 g/día	5,1	1,26	1,03 - 1,55	< 0,026
Proteinuria final				< 0,001
Negativa	80,2	Ref		
< 3 g/día	15,2	1,18	1,03 - 1,35	< 0,015
≥ 3 g/día	4,6	1,44	1,17 - 1,79	< 0,001

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad y FGe inicial.

cipales factores asociados con mayor riesgo de NECV. Como ha sido referido por numerosos autores⁽⁴⁻¹³⁾, tanto el antecedente de ECV como la aparición de NECV son muy frecuentes en la población con ERC y han ameritado numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. Al ingreso al PSRU, 40,5% refieren antecedentes cardiovasculares (tabla 2), siendo la cardiopatía isquémica la más frecuente, seguida de HVI, como ha sido reportado por otros autores^(7,23). En estudios previos de esta cohorte se observó que la prevalencia de cardiopatía aumenta en cada etapa de ERC⁽²⁾. La incidencia y severidad de la coronariopatía han sido destacadas por numerosas publicaciones, en estudios clínicos y en autopsias⁽²⁴⁾ que evidencian calcificaciones vasculares y un compromiso difuso y multivascular⁽⁷⁾, a menudo asintomático. Un estudio japonés⁽²⁵⁾

con coronariografías en pacientes con ERC etapa 5, sin síntomas de insuficiencia coronaria, al ingreso a diálisis, evidenció 50% de lesión coronaria asintomática.

Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabla 2), comunes con la población general, los pacientes con ERC tienen un riesgo cardiovascular aumentado, vinculado a la propia ERC⁽⁴⁻⁹⁾. En el presente estudio se analizó la frecuencia de los cinco factores de salud cardiovascular ideal (disponibles en el Registro) y destacados por Muntner⁽⁸⁾: tabaquismo, glucemia, colesterolemia, IMC y presión arterial (sistólica y diastólica) (tabla 2), que confirma su elevada prevalencia, así como de otros factores de riesgo vinculados a la ERC (tabla 3).

Incidencia y factores de riesgo de NECV y mortalidad. Muntner⁽⁸⁾ analiza la asociación entre los sie-

Tabla 9. Riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fatales o no, según presión arterial, tabaquismo y parámetros bioquímicos.

	% (N con datos)	RR	IC	p
Presión arterial ideal *	9%	0,41	0,23-0,74	< 0,003
Tabaquismo (no)	93%	0,75	0,65-0,88	< 0,001
Calcemia final (mg/dl)				NS
< 8,5 mg/dl	8,70%	0,94	0,76-1,16	NS
8,5 – 10,5 mg/dl	86,50%			Ref
> 10,5 mg/dl	4,70%	0,89	0,65 - 1,22	NS
Fosforemia final				NS
< 4,6 mg/dl	84,30%			Ref
4,6 – 6,5 mg/dl	12,20%	1,24	1,02-1,50	0,03
> 6,5 mg/dl	3,5 %	1,23	0,87-1,73	NS
Hemoglobinemia final **		0,94	0,91-0,96	< 0,001
Hiperuricemia final	38,90%	1,13	1,02-1,25	0,02
En diabéticos				
Glucemia controlada (< 126 mg/dl)	54,7% (3046)	0,85	0,73-0,99	0,034
Hb A1c < 7%	45,8 % (2237)	0,83	0,70-0,99	0,044

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad, FGe y proteinuria inicial.

* Presión arterial ideal: menor a 140/90 mmHg sin medicación.

** Hemoglobinemia incluida como variable continua

te factores de salud cardiovascular definidos por American Heart Association (AHA) (los mencionados más actividad física y dieta) en individuos con ERC de una cohorte de 3.093 individuos con FG e menor de 60 ml/min/1,73 m² y cuatro años de seguimiento, en la cual 160 individuos desarrollaron ERC y 610 fallecieron. En esa cohorte observaron que aquellos que tenían dos o más factores favorables tenían –progresivamente– menor riesgo de desarrollar ERC avanzada y menor mortalidad, sin embargo al ajustar por filtrado glomerular y albuminuria esta asociación se atenuaba, por lo que no se puede descartar que la nefropatía/ERC fuera un factor causal o de confusión de la asociación. En la presente cohorte uruguaya se observó un mayor riesgo relativo para NECV si presentaban antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca o ataque cerebrovascular (tabla 6). La edad mayor a 45 años y el sexo masculino, al igual que en la población general, se asociaron a un mayor riesgo (tabla 6). En la población que analizamos en el presente estudio observamos que una presión arterial ideal sin medicación, la ausencia de tabaquismo, y una glucemia controlada se asocian a un riesgo significativamente menor de presentar un primer NECV fatal o no (tabla 9), en tanto que los niveles de colesterolemia y el IMC no mostraron una asociación significativa,

ajustados a edad, sexo, comorbilidades, FG y proteinuria. Al analizar el RR de la presión arterial sistólica en rangos (figura 1) se observa una curva en U, con riesgo significativamente mayor con PAS <120 mmHg y de 160 mmHg o mayores. Esta distribución del riesgo ha sido ampliamente discutida por diversos autores⁽²⁶⁾. No fue posible analizar, con los datos disponibles en el registro del PSRU, ni la actividad física ni el cumplimiento de la dieta, aunque ambos están recomendados en las Guías de Práctica Clínica del PSRU⁽²²⁾.

La disminución del filtrado glomerular se asoció a un riesgo significativamente mayor de NECV en las etapas avanzadas de la ERC y en los pacientes con progresión rápida (tabla 7) Asimismo, se demostró una asociación entre mayor nivel de proteinuria y la aparición de primer NECV, fatal o no, como ha sido reportado, al considerar que la albuminuria traduciría daño endotelial⁽²⁷⁻³⁰⁾. En particular, la proteinuria nefrótica al final del seguimiento se asoció con un RR 44% mayor que el grupo sin proteinuria, destacando el rol de una proteinuria significativa persistente en el daño vascular^(29,30). Palmer⁽³¹⁾ destaca que existen pocos estudios que muestran solo una débil correlación entre mortalidad cardiovascular y parámetros bioquímicos del metabolismo óseo-mineral en la ERC (calcemia, fosforemia, PTHi) y ninguno que confirme fehaciente-

mente una asociación entre tratamiento de los mismos y menor mortalidad. En la presente cohorte observamos que niveles crecientes de PTHi, así como niveles elevados de fosforemia finales, se asociaron a mayor riesgo de NECV (tabla 9).

Entre los NECV la cardiopatía isquémica fue la más frecuente, con una tasa de incidencia de 5,99/100 años-pac, y la insuficiencia cardíaca con una tasa de incidencia de 2,23/100 años-pac. Herzog⁽⁷⁾ destaca que la ERC expone al corazón a tres mecanismos principales que pueden inducir falla miocárdica, tanto sistólica como diastólica: sobrecarga hipertensiva, sobrecarga de volumen y factores no hemodinámicos vinculados a la propia ERC (activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estrés oxidativo, inflamación y estimulación de factores profibrogénicos e hipertrofiantes: cardiotrofina-1, galectina-3, TGF-beta, FGF-23)⁽¹⁶⁾. La rigidez miocárdica, vinculada a la fibrosis, conduce a la falla diastólica que puede observarse aun antes de que la HVI sea detectada. Asimismo la rigidez arterial puede tener un rol clave en el nexo entre ERC y ECV. El estudio NEFRONA⁽²⁷⁾ encuentra una alta prevalencia de aterosclerosis subclínica (detectada por ultrasonido) en individuos en diferentes etapas de ERC comparada con individuos con función renal normal y destaca que aquellos que alcanzan niveles más avanzados de ERC son quienes han “evitado” eventos cardiovasculares. En la cohorte estudiada se reporta una tasa de incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) de 0,83 y 1,04/100 años-pac de arteriopatía periférica (tabla 4), lo que coincide con los hallazgos de NEFRONA, en los cuales la arteriopatía femoral era más frecuente que la carotídea⁽²⁷⁾ y la mortalidad por ambos fue menor que la causada por miocardiopatía (cardiopatía isquémica e IC), aunque el riesgo de primer NECV, fatal o no, fue significativamente mayor tanto en quienes tenían antecedentes de miocardiopatía como de enfermedad vascular periférica. El Husseini⁽²⁸⁾ refiere una mayor incidencia de ACV, tanto isquémico como hemorrágico y con peor evolución, en individuos con FGe menor de 45 ml/min/1,73 m², que vincula a la presencia de factores de riesgo clásicos (ya analizados) y vinculados a la ERC, como hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo, anemia, disfunción endotelial, rigidez arterial y predisposición a fibrilación auricular, así como disfunción plaquetaria^(28,29). Un metaanálisis observó que a mayor proteinuria (independiente de otros factores y de la etapa de ERC), el riesgo de ACV aumenta un 71%, y que si se asocia a las etapas de ERC el riesgo es aún mayor al progresar las mismas⁽²⁹⁾.

Riesgo de ingreso a TSR y de muerte. Si bien las frecuencias y las tasas de muerte por causa cardiovascular pueden estar subregistradas, dado que 9,1% de los fallecimientos no tenían reporte de la causa, en el presente estudio se confirma lo reportado por otros autores⁽⁷⁻¹³⁾ respecto a que los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de morir que de ingresar a TSR. En esta cohorte la tasa de ingreso a TSR fue equivalente a la de mortalidad de causa cardiovascular, y un tercio que la de mortalidad global, lo que aporta un dato importante para la planificación en salud y amerita los esfuerzos realizados en la detección precoz y el tratamiento nefroprotector oportuno.

Impacto del tratamiento. El registro del PSRU incluye también variables de tratamiento, lo que permite un análisis retrospectivo de la asociación entre la medicación indicada y la evolución. Estudios previos en la misma cohorte han confirmado que el deterioro del filtrado glomerular puede estabilizarse e incluso revertirse parcialmente en los pacientes asistidos en los grupos nefrológicos que reportan al PSRU⁽²⁾.

Múltiples reportes asocian el control glucídico óptimo en los diabéticos con menor progresión de la ERC y menor riesgo cardiovascular⁽³²⁾; sin embargo, el estudio ACCORD⁽³³⁾ encuentra que en los pacientes con ERC un control glucémico intensivo aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad (ya aumentados en este subgrupo poblacional). Es de destacar que este control glucídico intensivo tenía como objetivo lograr una Hb A1c menor de 6%, pero en el PSRU el objetivo recomendado es menor a 7%, lo que probablemente explique la correlación positiva entre Hb A1c en rango aceptable (menor de 7%) y menor mortalidad cardiovascular.

Hace varias décadas que el tratamiento con IECA ha demostrado su eficacia en enlentecer la progresión de la ERC y el riesgo cardiovascular por múltiples mecanismos, en los que contribuyen la inhibición de los ejes RAA y FGF-23/Klotho/fósforo⁽³⁴⁾. En la cohorte estudiada se observa una supervivencia libre de primer NECV significativamente mayor en el grupo tratado con IECA que en los no tratados, pero no así en los tratados con ARAII ni con el doble bloqueo (figura 2), lo que coincide con otros reportes⁽³³⁾.

Conclusiones

La cohorte del PSRU presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular e incidencia de eventos cardiovasculares. La incidencia de NECV, fatales o no, se asocia a factores de riesgo tradicionales (edad, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia) así como vinculados a la nefro-

patía (proteinuria, deterioro del filtrado glomerular, anemia, hiperfosforemia, PTHi elevada).

El buen control glucídico en los diabéticos, así como el tratamiento con IECA en la población global se asocian con menor mortalidad.

La tasa de ingreso a TSR fue similar a la mortalidad de causa cardiovascular, en tanto que la mortalidad global fue tres veces mayor, lo que amerita las estrategias de captación precoz, control de factores de riesgo y tratamiento oportuno de los individuos con ERC realizados en el PSRU.

Bibliografía

1. US Renal Data System USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;2013 [consulta 16 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.usrds.org/atlas13.aspx>
2. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N; National Renal Health care Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c47-59.
3. Fondo Nacional de Recursos. Informe anual sobre desarrollo del programa de salud renal del Uruguay. Uruguay: FNR; 2004-2013 [consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: www.fnr.gub.uy
4. Anavekar ND, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon S, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1285-95.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
6. Ricardo AC, Lash JP, Fischer MJ, Lora CM, Budoff M, Keane MG, et al. Cardiovascular disease among hispanics and non-hispanics in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Neph* 2011;6(9): 2121-31.
7. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-86.
8. Muntner P, Judd SE, Gao L, Gutierrez OM, Rizk DV, McClellan W, et al. Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1159-65.
9. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DM, Levey AS, et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12): 1406-12.
10. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(5):261-73.
11. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakoba T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6):584-92.
12. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(19):2918-26.
13. Leibowitz D. Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. *Cardiorenal Med* 2014;4(3-4):168-75.
14. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2015;88(6):1304-13.
15. Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, Herzog CA, Kellum JA, McCullough PA, et al. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:158-73.
16. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cotto S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* 2011;24(1):1-10.
17. Nitta K, Iimuro S, Imai E, Matsuo S, Makino H, Akizawa T, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(5):730-42.
18. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):201-13.
19. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
20. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 Suppl 12:S16-23.
21. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National

- Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):992-9.
22. Guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Uruguay septiembre 2013. Montevideo: FNR; 2014[consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: www.fnr.gub.uy
 23. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 Suppl 12: S16-23.
 24. **Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, et al.** Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(1):21-30.
 25. **Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al.** High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1141-8.
 26. **Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S.** The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015;116(6):925-36.
 27. **Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, et al.** Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 168. doi: 10.1186/1471-2369-15-168.
 28. **El Husseini N, Kaskar O, Goldstein LB.** Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(6):500-8.
 29. **Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al.** Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3): 417-25.
 30. **Tani Y, Nakayama M, Terawaki H, Iseki K, Watanabe T.** Comparison of albuminuria test and urina test strip in Japanese hypertensive patients: AVA-E study. *Clin Nephrol* 2015; 84(5): 270-3.
 31. **Palmer S, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig J, Macaskill P, Tonelli M, et al.** Association of drug effects on serum parathyroid hormone, phosphorus, and calcium levels with mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(6):962-71.
 32. **Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al.** Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372(23):2197-206.
 33. **Papademetriou V, Lovato L, Doulas M, Nylen E, Mottl A, Cohen RM, et al.** Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015; 87(3):649-59.
 34. **de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G.** Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1603-9.

Anexo 1. Nefrólogos del Programa de Salud Renal del Uruguay

Adriana Bourdillon Sánchez	Ines Rosa Olaizola Ottonello	Milton Esteban Ríos Ferreira
Adriana Pastorino Fernandez	Jacqueline Nalerio Varela	Monica Labella Fernández
Adriana Vagnoni Silba	Jose Gabriel Boggia De Izaguirre	Monica Graciela Bertiz Nuñez De Moraes
Adriana Mary Salvidio Carrera	Jose M. Santiago Rodríguez	Nancy Aracelli Perg Fumeaux
Alejandra V. Canon Galusso	Jose Maria Valiño Maeso	Nancy Stella De Souza Artia
Alejandro Ferrero Fuentes	Juan Carlos Díaz Salvia	Natalia Laura Dell Oca Maggio
Alfredo Marra Diana	Juan Carlos Lujan Pereyra Basile	Natalia Lucia Villegas Lanza
Alfredo Arturo Maino Jourdan	Juan Francisco García Austt Otero	Nelly Marcela Daglio Rodano
Alicia Margarita Petraglia Dalier	Juan Manuel Fernández Cean	Nora Helena Bonetti Fernández
Alicia Nora Sans Mancebo	Laura Miedzovicz Lijtenstein	Orlando Adolfo Canzani Vegh
Alvaro Enzo Morra Abelenda	Laura Sola Schnir	Oscar Alberto Noboa Aldecoa
Ana k. Oyamburo dominguez	Laura Elena Manzo Méndez	Pablo Germán Rios Sarro
Ana Karina Subiza Prieto	Liliana Gadola Bergara	Pablo Manuel Ambrosioni Miro
Ana Lucia Verocay Fraga	Lourdes Emiria Baubeta Gutiérrez	Patricia Cuña Lima
Ana María Coteló Zirollo	Lucia E. Barcelo Pastorino	Patricia Elena Larre Borges García
Ana María Díaz Luzardo	Luis Antonio Vilardo Cairoli	Patricia Estela Domínguez Azcurrian
Ana María Varela Percovich	Lydia Ines Zampedri Murara	Paula Gauronas Lissmann
Analia Ríos Rodríguez	Maira Isabel Rodriguez Umpiérrez	Raquel Arregui Bonora
Andrea Banina Coppa Belmonte	Marcos Aristides Arena Vilalba	Raul Jose Jacobo Mizraji Villalba
Andres J Urrestarazu Fernández	María Garcia Taibo	Ricardo A. Silvariño di rago
Beatriz Leonor Gelabert Viña	María A. Chichet Salvatore	Rocio Del Alba Cultelli Delfino
Cair Rita Gagliardi Serlas	María Amelia Rocha Conde	Rodrigo Menoni Arbiza
Carlos Dufrechou Poggi	María Asuncion Alvarez Mosquera	Rosa Mabel Ferreiros Perdomo
Carlos Alberto Lasa García	María Carlota Gonzalez Bedat	Rossana Cordero Valenzuela
Carmen Irides Soca Guarnieri	María Carolina Vener Toulhier	Rossana Beatriz Astesiano Alvarez
Carolina Zomar Gabriel	María Cecilia Tognola Firpo	Roxana Anabella Rodríguez Fontes
Catherine S. Zulberti Rizzo	Maria Cristina Sehabiague Olivera	Ruben Javier Coitiño Rosa
Cecilia Baccino Albornoz	María Del Pilar Varela Viñuela	Sandra Iglesias Hernández
Cecilia Ivonne Burgos Fruniz	María Enriqueta Carbonell Ravenna	Sergio Lopez Buzzo
Claudio Giovanni Oraziotti Anatra	María Gabriela Ottati Gamenara	Silvana Raquel Giménez Calvete
Cristina Verdaguer Pérez	María Gabriela Peydro Tomasso	Sofía Maria San Roman Sanchez
Cristina Teresa Fernández Ventoso	María Mercedes Cha Ghiglia	Soledad Brovia Cardozo
Daniela Marini Mazzullo	Maria Ofelia Urchipia Catsouris	Soledad Duque Bejerez
David Miller Correa	María Virginia Etchegaray Collazo	Susana Beatriz Gonzalez Rodriguez
Diego Jaime Tobal Lopez	María Virginia Matonte Cantero	Sylvia - Balardini Perroni
Eduardo Rüginitz Rodríguez	Mariana Bancharo Fernández	Sylvia Boghossian Kechichian
Elida Castelo Delpréstito	Mariana Sottolano Reyes	Sylvia Maria Carrera Chouhy
Emma Carmen Schwedt Celiberti	Mariana Andrea Seija Alves	Teresita Enriqueta Llopart Forne
Federico Eduardo García Rey	Marianela Pastore Pereyra	Veronica Lamadrid
Francisco Nicolás Lacordelle Leites	Mariela Odriozola Mendina	Veronica Sofia Miranda Mondada
Gladys Veronica Lamadrid López	Marta Carolina Mimbacas Guerra	Virginia Elena Massobrio Nodar
Graciela Suárez Sacco	Marta Inés Lane Llopart	Viviana Vanessa Moreno Camacho
Graciela Haydee Baldovino Pioli	Marta Nidia Pereira Pallas	Walter Mauricio Gauronas Wagner
Guillermo Armando Garra Madrid	Mary Lilian Antunez Araujo	Xose Andres González Cancela
Guillermo Rodríguez Aguilera	Melania Adrine Kurdian Barsumian	
Hena Maria Caorsi De La Puente		

Anexo 2. Definiciones

- Enfermedad renal crónica (ERC) (según definición K/DOQI)⁽¹⁸⁾: daño renal o tasa de filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² superficie corporal persistentes por más de tres meses, o proteinuria > 300 mg/día (albuminuria > 30 mg/día en los pacientes diabéticos) o por anomalías estructurales, histología renal o estudios por imágenes.
- Hipertensión arterial (HTA): según el criterio del VIII informe del Joint National Committee⁽¹⁹⁾: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento con al menos un fármaco antihipertensivo.
- Dislipemia: si en primer control refiere colesterolemia > 200 mg/dl, o LDL > 100 mg/dl, o TG > 150 mg/dl o HDL < 40 mg/dl en hombres o < 45 mg/dl en mujeres, o si recibe tratamiento con estatinas.
- Diabetes: si tiene previamente al menos dos glucemias en ayunas > 126 mg/dl o glucemia > 200 mg/dl a 2 horas poscarga de glucosa, o glucemia casual > 200 mg/dl o recibe tratamiento hipoglucemiante.
- Tabaquismo (actual): fumador actual o que abandonó hace menos de seis meses.
- Filtrado glomerular estimado (FGe): se calcula con la fórmula CDK-EPI⁽¹⁷⁾.
- Progresión rápida de ERC: descenso de filtrado glomerular estimado (FGe) de más de 5 ml/min/1,73 m²/año.

Antecedentes cardiovasculares

- Cardiopatía isquémica: antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) o isquemia demostrada por electrocardiograma (ECG), ergometría, centellograma miocárdico, o antecedente de cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia.
- Enfermedad vascular periférica de miembros inferiores clínica: claudicación intermitente dolorosa, ausencia de pulsos o cirugía de revascularización: angioplastia, endarterectomía o amputación por isquemia.
- Insuficiencia cardíaca: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 55\%$ en ecocardiograma o episodio de edema pulmonar de causa circulatoria bien documentada.
- Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo de cualquier clase.
- Control glucídico: se evaluó mediante los niveles de glucemia y de HbA1c (en el último control) y se consideró “buen control glucídico” si la glucemia era < 126 mg/dl o la Hb A1c $< 7\%$. Se consideró “tratado con IECA y/o ARAII”, según el registro en el primer control de cada paciente.

Situación de la hipertensión arterial a nivel público y privado

Dres. Edgardo Sandoya¹, Frank Torres^{1,2}, Félix Rivedieu², Federico Machado^{1,2}, Edgardo Núñez^{1,3}

Resumen

Fundamento y objetivos: se ha comprobado mayor prevalencia de hipertensión arterial asociada a más bajo nivel socioeconómico, algo que también podría ocurrir en nuestro país. La presente investigación se realizó con la finalidad de conocer la prevalencia y el manejo de esta patología a nivel público y privado, como un índice del nivel socioeconómico de los pacientes.

Método: se revisaron historias clínicas seleccionadas al azar de pacientes que consultaron en policlínica en Maldonado, relevando prevalencia, indicación de antihipertensivos y normalización de la presión arterial (PA) a nivel público y privado.

Resultados: se incluyeron 2.020 pacientes (1.134 públicos, 886 privados). No hubo datos de hipertensión en 40,5% y 18,2% de los casos ($p < 0,05$), siendo la prevalencia 63,6% y 50,3% a nivel público y privado respectivamente ($p < 0,05$). El registro de PA en hipertensos fue 78,8% y 95,5% ($p < 0,05$), con el último valor registrado hacía 31,2 y 24,1 meses a nivel público y privado respectivamente ($p < 0,05$). La indicación de fármacos antihipertensivos fue de 85,1% y 80,3% ($p = NS$) comprobándose PA $< 140/90$ mmHg en 36,1% y 60,7% de los hipertensos tratados a nivel público y privado respectivamente ($p < 0,05$).

Conclusiones: existió mayor prevalencia de hipertensión a nivel público, donde además hubo peor calidad de registro. La indicación de antihipertensivos fue elevada, comprobándose mayor porcentaje de normalización de la PA a nivel privado. Es necesario mejorar el cuidado de los pacientes hipertensos, con particular énfasis a nivel público, donde existe mayor prevalencia y peor control de esta patología.

Palabras clave: HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PREVALENCIA
NIVEL SOCIOECONÓMICO
SISTEMA DE SALUD

Current status of arterial hypertension at public and private sectors

Summary

Background and objectives: higher prevalence of arterial hypertension has been associated with lower socioeconomic status, what can also take place in our country. This research was conducted in order to determine the prevalence and management of this disease at public and private sectors as a method of approaching the socioeconomic status of patients.

Method: randomly selected medical records of ambulatory patients in Maldonado, evaluating hypertension prevalence, indication of antihypertensives and normalization of blood pressure at public and private health care sectors.

Results: 2,020 patients (1,134 public, 886 private) were included. There were no data related to hypertension in 40.5% and 18.2% of cases ($p < 0.05$), and hypertension prevalence was 63.6% and 50.3% at public and private sectors respectively ($p < 0.05$). Among hypertensive patients blood pressure values were registered at 78.8% and 95.5% ($p < 0.05$), with

1. Facultad de Medicina, CLAEH.

2. Asistencial Médica Departamental.

3. CRAME (SEMM - Mautone).

Correspondencia: Edgardo Sandoya. Facultad de Medicina CLAEH, Prado y Salt Lake. Punta del Este, Maldonado.

Fuentes de financiamiento: Facultad de Medicina CLAEH.

Conflictos de interés: ninguno

Recibido: Jun 14, 2016; Aceptado: Ago 14, 2016

the last recorded value at 31.2 and 24.1 months at public and private sectors respectively ($p < 0.05$). The antihypertensive drugs indication was 85.1% and 80.3% ($p = \text{NS}$) with blood pressure $< 140/90$ mmHg in 36.1% and 60.7% of hypertensive patients treated at public and private sectors respectively ($p < 0.05$).

Conclusions: there was a higher prevalence of arterial hypertension at the public level, where there was also poor quality registration. Antihypertensive indication was elevate, showing higher percentage of normalized blood pressure at private sector. It is necessary to improve the care of hypertensive patients, with particular emphasis on the public sector, where there is a greater prevalence and poorer control of this disease.

Key words: ARTERIAL HYPERTENSION
PREVALENCE
SOCIOECONOMIC STATUS
HEALTH SYSTEM

Introducción

Las diferencias en presión arterial (PA) aparecen temprano en el curso de la vida, lo que obedecería a una compleja interrelación entre biología, genética, aspectos sociales y factores medioambientales⁽¹⁾. A partir de los 20 años de edad, un porcentaje creciente de individuos desarrollará hipertensión arterial (HTA), la que es más prevalente a medida que aumenta la edad⁽²⁾. Esta afección, la causa prevenible más importante de morbilidad y morbilidad a escala universal, varía en el mundo en cuanto a su prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de las cifras de PA⁽³⁾. En Uruguay esta enfermedad es responsable de gran parte de la carga de enfermedad, tanto por los años vividos con discapacidad por enfermedad cerebrovascular que determina, como por los años de vida perdidos de manera prematura por enfermedad cardiovascular^(4,5).

Una investigación que evaluó su presencia en 142.042 individuos de 35 a 70 años de diferentes regiones del mundo encontró una prevalencia de 40,8%, con 46,5% de ellos conociendo su condición de hipertensos, 40,6% de estos con tratamiento y 13% del total de hipertensos con cifras de PA $< 140/90$ mmHg. El conocimiento, tratamiento y

control fue peor en los países de bajos ingresos, particularmente en los de África⁽⁶⁾.

El nivel socioeconómico (NSE) se asocia tanto con el acceso a la salud como con los comportamientos relacionados a la misma, lo que se refleja en la morbilidad y la mortalidad⁽⁷⁾. Si bien el NSE no afecta directamente el sistema cardiovascular, impacta en este a través de una compleja interacción de factores conductuales, como la exposición al humo de tabaco, la actividad física y la alimentación⁽⁸⁾.

Si bien la relación entre NSE e HTA es compleja y difícil de medir, determinantes socioeconómicas, tales como la educación y la ocupación, estarían relacionados con esa patología, la que en diferentes investigaciones mostró mayor prevalencia entre quienes tienen un NSE más bajo^(10,11).

Tanto la definición como la medición del NSE no son sencillas de realizar, pues el NSE depende de una combinación de factores tales como ingresos, riqueza, educación, ocupación y lugar de residencia⁽¹⁾. La medición del NSE se ha realizado utilizando diversas variables como nivel de ingresos, años de educación y elementos de confort disponibles en el hogar, existiendo la convicción de que ellos dan una medida aproximada pero imprecisa del mismo⁽¹²⁾. En Uruguay existe una metodología validada para estimar el NSE, el INSE, que busca clasificar a los hogares de acuerdo a su capacidad de consumo o gasto y se considera de referencia para los estudios poblacionales⁽¹³⁾. El mismo incluye como variables barrio de residencia, cantidad de personas en el hogar, características de la vivienda y su equipamiento, atención de la salud, personal doméstico y nivel educativo⁽¹³⁾.

En nuestro país existe poca información acerca de la prevalencia de HTA en relación con el NSE de los individuos. En una investigación realizada años atrás sobre una muestra de 2.070 individuos representativa del total de afiliados de la Asociación Española⁽¹⁴⁾, el nivel educativo de los hipertensos se

Principales aportes

- Se verifica una mayor prevalencia de hipertensión arterial en quienes se atienden a nivel público, lo que también surge del análisis de otra investigación previa.
- El cuidado que se brinda a los pacientes que se asisten a nivel público es de menor calidad.
- El porcentaje de pacientes con indicación de antihipertensivos es el más elevado de lo reportado hasta el momento en el país.
- Hay mayor porcentaje de normalización de la presión arterial entre quienes se atienden a nivel privado.

asoció a un mayor porcentaje de normalización de las cifras de PA (<140/90 mmHg), alcanzando al 21,7% del total entre quienes poseían educación terciaria y a 12,9% ($p < 0,05$) entre quienes no la poseían (análisis post-hoc de la base de datos, no publicado). Una investigación previa, realizada en dos instituciones sanitarias de Maldonado, analizó la prevalencia de HTA en función del tipo de cobertura asistencial –pública o privada–, mostrando que la misma era más elevada entre quienes se asistían a nivel público⁽¹⁵⁾. Una investigación realizada en Barros Blancos (Canelones) en individuos de entre 35 y 74 años de edad mostró una prevalencia de HTA de 44,5%⁽¹⁶⁾, superior a la encontrada en otras investigaciones realizadas en el país⁽²⁾. Un análisis realizado a partir de la Encuesta Continua de Hogares de 2015⁽¹⁷⁾ muestra en esa localidad un porcentaje de pobreza de 25,1%, lo que duplica el del departamento de Montevideo, el que se sitúa en 12,5%. Esto lleva a pensar que la mayor prevalencia encontrada en ese estudio podría estar asociada al menor NSE de la población.

La presente investigación se realizó para ampliar el conocimiento respecto a la prevalencia y manejo de la HTA en relación con el NSE, estimando éste de manera indirecta en base al tipo de cobertura asistencial. Para ello se amplió el tamaño de la muestra y la población abarcada en relación con la investigación previa⁽¹⁵⁾ extendiendo la misma a las instituciones sanitarias que dan cobertura asistencial a más del 95% de la población del departamento^(18,19).

Método

Objetivo

Estimar la prevalencia y el manejo de la HTA de acuerdo al nivel socioeconómico a partir del análisis de quienes se asisten en los subsectores público y privado del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) en Maldonado.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de corte transversal mediante revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes que consultaron en las policlínicas de tres instituciones públicas (Hospital de Maldonado, Centro de Salud Vigía e Intendencia Departamental) y dos privadas (Asistencial Médica Departamental y CRAME). Para ello, en cada institución se seleccionaron al azar 40 pacientes asistidos en policlínica en cada mes durante los 24 meses que transcurrieron desde el 1º de agosto de 2013 al 31 de julio de 2015. La selección se realizó eligiendo al azar una de cada diez historias clínicas, siendo cada

paciente incluido una única vez aunque hubiese consultado en más de una oportunidad en el período. La revisión de las historias clínicas se realizó por cardiólogos y por estudiantes de medicina de acuerdo al siguiente procedimiento: se comenzó verificando la última consulta y cuando en la misma no estaba disponible la información necesaria, se revisaron las consultas previas hasta poder completar los datos buscados. Cuando los datos no estuvieron disponibles luego de analizar la totalidad de la historia clínica, se consideró a los mismos como ausentes. La información se recogió en planillas diseñadas para tal fin y posteriormente se ingresó en planillas Excel, realizándose los análisis estadísticos con SPSS versión 19.

Tamaño de la muestra y márgenes de error

Con un tamaño de la muestra de 2.020 casos y un margen de confianza del 95% se pudieron realizar estimaciones respecto de la población con un margen de error de $\pm 2,2\%$.

Análisis realizados

Se analizó presencia de HTA, último valor de PA registrado, tiempo transcurrido desde la última medida de PA, indicación de antihipertensivos y normalización de las cifras de PA entre los hipertensos. El análisis se realizó discriminando cada variable entre los pacientes asistidos en instituciones públicas y privadas.

Definición de variables

Las variables empleadas en la investigación fueron edad, sexo, tipo de institución, motivo de consulta, presencia de HTA, valor de PA, tiempo transcurrido desde el último registro de PA e indicación de fármacos antihipertensivos.

1. Motivo de consulta: se analizó el motivo de consulta a policlínica, el que se catalogó como *Sí* cuando el paciente consultó por HTA y como *No* cuando lo hizo por otra razón.
2. Tipo de institución: se categorizó de acuerdo a su naturaleza como *Pública* o *Privada*.
3. Presencia de HTA: se consideró que existía HTA cuando en la historia clínica figuró ese diagnóstico, cuando existió la indicación de fármacos antihipertensivos, o cuando en dos o más consultas ambulatorias hubo valores de PA $\geq 140/90$ mmHg. Las categorías empleadas para esta variable fueron *HTA*, *No HTA* o *Sin dato*. Se consideró *No HTA* cuando así figuraba en la historia clínica. Se consideró *Sin dato* cuando no se cumplía con ninguna de las condiciones pre-

Tabla 1. Pacientes incluidos por edad por subsector

Rango de edad (años)	Pacientes		
	Público	Privado	Total
<30	211	151	362
30-39	164	110	274
40-49	140	140	280
50-59	199	164	363
60-69	188	149	337
70-79	162	108	270
80 y más	70	64	134
Todos	1.134	886	2.020

vias. Los pacientes *Sin dato* fueron excluidos de los análisis de prevalencia de HTA.

- Valor de la PA: se consideró como tal la última cifra de PA registrada en una consulta ambulatoria. No se tuvo en cuenta los valores de PA registrados en consultas realizadas en el departamento de emergencia ni aquellos obtenidos durante una internación, por considerar que tanto unos como otros no reflejaban la PA habitual del paciente.
- Meses transcurridos desde el último valor de PA: el período de tiempo transcurrido desde la última medida de PA registrada en la historia clínica se calculó en base a la diferencia en meses entre la fecha del último valor de PA disponible y la fecha de la consulta índice, es decir aquella en base a la cual el paciente fue seleccionado.
- Indicación de antihipertensivos: se verificó la indicación de estos fármacos en al menos una consulta. Se catalogó como *Sí* cuando hubo indicación de uno o más antihipertensivos en la historia clínica y *No* en caso contrario. Para esta variable se consideró, además de la información registrada en las consultas en policlínica, el haber registrado como antecedente la indicación previa de antihipertensivos en el momento de consultar en emergencia y en el caso de una internación.
- HTA normalizada en hipertensos: se definió como *HTA normalizada* cuando un paciente hipertenso tenía PA <140/90 mmHg. Esta variable se categorizó como *Sí* cuando la última PA registrada de hipertenso era <140/90 mmHg y como *No* cuando era ≥140/90 mmHg. Se excluyeron de este análisis los hipertensos que no tenían ningún valor de PA registrado. Para el cálculo de pacientes con PA normalizada se uti-

Tabla 2. Pacientes sin datos de hipertensión arterial en la historia clínica por rango de edad y tipo de institución asistencial

Rango de edad (años)	Pacientes sin datos de HTA (%)		
	Público	Privado	P
<30	63,5	31,1	<0,05
30-39	57,9	37,3	<0,05
40-49	45,7	28,6	<0,05
50-59	41,2	7,5	<0,05
60-69	25,5	4,0	<0,05
70-79	16,0	8,3	<0,05
80 y más	14,3	7,8	<0,05
Todos	40,5	18,2	<0,05

lizó como denominador el total de hipertensos tratados con antihipertensivos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante los tests de χ^2 y de Fischer para la comparación de proporciones, y el estadístico t de Student de comparación de medias. En ambos casos se consideró significativo el estadístico con valor menor a 5% ($p < 0,05$) dentro de un intervalo de confianza del 95%, y no significativo ($p = NS$) cuando era igual o superior 5%.

Resultados

Se incluyeron 2.020 pacientes asistidos en las policlínicas de las instituciones participantes; 1.134 de ellos provenientes de instituciones públicas y 886 provenientes de instituciones privadas. En la tabla 1 se presenta el número de pacientes incluidos por rango de edad en cada subsector del SNIS. La edad promedio de los asistidos a nivel público fue de 50,7 (DE 19,4 años), siendo de 51,3 (DE 19,2 años) a nivel privado ($p = NS$). A nivel público el 73,9% de los pacientes fueron de sexo femenino, y de 64,2% a nivel privado ($p < 0,05$).

Motivo de consulta

El 11,6% de los pacientes asistidos a nivel público y el 11,3% de los asistidos a nivel privado consultó por HTA ($p = NS$). Entre los pacientes hipertensos, la HTA como motivo de consulta se dio en 30,0% a nivel público y en 25,9% a nivel privado ($p = NS$).

Tabla 3. Prevalencia de hipertensión arterial por rango de edad y tipo de institución asistencial

Rango de edad (años)	Prevalencia de HTA (%)		
	Público	Privado	P
<30	18,2	10,6	NS
30-39	8,7	17,4	NS
40-49	55,3	32,0	<0,05
50-59	72,6	59,6	<0,05
60-69	80,0	59,4	<0,05
70-79	85,3	80,8	NS
80 y más	90,0	93,2	NS
Todos	63,6	50,3	<0,05

Calidad del registro referido a presencia o ausencia de HTA

En 40,5% de las historias clínicas a nivel público no hubo datos que permitieran establecer la presencia o ausencia de HTA, siendo ese mismo valor de 18,2% a nivel privado ($p < 0,05$). En la tabla 2 se presenta la proporción de pacientes en los que no existieron datos referidos a HTA en la historia clínica discriminados por rangos de edad y por tipo de institución.

Prevalencia de HTA

La prevalencia de HTA fue 63,6% a nivel público y 50,3% a nivel privado ($p < 0,05$). La prevalencia de HTA por rango de edad para cada tipo de institución se presenta en la tabla 3.

Registro de cifras de presión arterial en la historia clínica

La existencia de al menos un valor de PA en la historia clínica en normotensos e hipertensos estratificados por rango de edad y por tipo de institución asistencial se presenta en la tabla 4.

El tiempo medio transcurrido desde el último registro de PA en la historia clínica discriminado por la condición de normotenso o hipertenso para cada rango de edad y por tipo de institución asistencial se presenta en la tabla 5.

Indicación de fármacos antihipertensivos

La indicación de fármacos antihipertensivos de acuerdo al rango de edad para cada tipo de institución asistencial se presenta en la tabla 6.

Presión arterial normalizada entre hipertensos

El porcentaje de pacientes hipertensos con cifras de PA normalizada discriminada por rango de edad y por tipo de institución se presenta en la tabla 7.

Discusión

Las razones por las que el NSE afecta a la salud no son claras, pero esto podría deberse a que limita el acceso a un cuidado de la salud de mejor calidad, incluyendo disponer de la medicación, a la vez que influye en el conocimiento y las actitudes hacia la HTA. El NSE también afecta la comunicación con el personal sanitario, así como la adherencia al tratamiento, y las condiciones medioambientales hacen más difícil mantener un estilo de vida saludable. Una investigación realizada en más de 15.000 adultos jóvenes de Estados Unidos mostró que el mayor ingreso del hogar y el ser casado se asociaron de manera independiente con menor PA sistólica. Por el contrario, un mayor índice de masa corporal, una mayor circunferencia de la cintura, el tabaquismo y el alto consumo de alcohol se asociaron de manera independiente con mayor PA sistólica. Cuando se tuvieron en cuenta los efectos indirectos, la educación no se asoció significativamente con la PA sistólica, lo que sí sucedió con los ingresos del hogar, los que se mantuvieron asociados con la PA luego de controlar todas las covariables⁽²⁰⁾. En un estudio realizado en Francia entre individuos de 30 a 79 años de edad, la forma corporal, la frecuencia cardíaca y los comportamientos referidos a la salud explicaban parte importante de la asociación entre el NSE y la PA sistólica⁽²¹⁾. Una investigación realizada en Nueva Zelanda, entre individuos de 35 a 74 años de edad, encontró que la mayor deprivación se asoció de manera independiente a una mayor PA diastólica⁽²²⁾. Otro estudio realizado en Estados Unidos en una muestra de 891 individuos de 30 a 50 años de edad mostró una asociación inversa del NSE autopercibido con los valores de PA⁽²³⁾. En una investigación previa analizamos la prevalencia de HTA de acuerdo al tipo de cobertura asistencial, empleando esta como indicador indirecto del NSE, comprobando que la misma fue más elevada entre quienes consultaron a nivel público que entre quienes lo hicieron a nivel privado⁽¹⁵⁾. Si bien el tipo de cobertura asistencial no es una medida directa del NSE, es uno de los elementos que conforman el INSE, por lo que su empleo permite una aproximación al mismo⁽¹²⁾. Cuando, a partir de los datos de la Encuesta Continua de Hogares⁽¹⁷⁾, analizamos el nivel de pobreza de cada departamento y el porcentaje de cobertura asistencial por parte de la Administración de los Servicios de Salud del Estado

Tabla 4. Registro de la presión arterial en la historia clínica en relación con hipertensión arterial, rango de edad y tipo de institución asistencial

Rango de edad (años)	Pacientes con registro de la presión arterial (%)					
	Normotensos			Hipertensos		
	Público	Privado	P	Público	Privado	P
<30	54,0	83,9	<0,05	64,3	100,0	<0,05
30-39	55,6	75,4	<0,05	66,7	83,3	<0,05
40-49	70,6	75,5	<0,05	76,3	96,9	<0,05
50-59	59,4	93,4	<0,05	73,5	95,6	<0,05
60-69	57,1	86,2	<0,05	79,5	95,3	<0,05
70-79	70,0	94,7	<0,05	81,9	97,5	<0,05
80 y más	50,0	100,0	<0,05	83,3	96,4	<0,05
Todos	58,9	83,6	<0,05	78,8	95,9	<0,05

Tabla 5. Tiempo transcurrido desde el último registro de presión arterial por rango de edad y tipo de institución asistencial

Rango de edad (años)	Tiempo transcurrido desde el último registro de P.A (meses)					
	Normotensos			Hipertensos		
	Público	Privado	P	Público	Privado	P
<30	46,5	25,9	<0,05	29,2	32,0	NS
30-39	28,3	24,4	NS	25,0	25,0	NS
40-49	34,4	24,8	NS	21,1	18,4	NS
50-59	33,3	23,1	NS	34,0	9,9	<0,05
60-69	58,4	23,7	<0,05	31,6	13,3	<0,05
70-79	27,5	23,5	NS	32,2	18,9	<0,05
80 y más	42,1	23,7	<0,05	33,9	17,5	<0,05
Todos	38,9	22,9	<0,05	31,2	24,1	<0,05

(ASSE), comprobamos una relación directa entre ambas, con aumento de la población beneficiaria de ASSE a medida que aumenta el nivel de pobreza del departamento.

En el estudio CESCAS⁽¹⁶⁾, realizado en la localidad de Barros Blancos, hubo mayor prevalencia de HTA (44,7%) que la observada en los últimos estudios realizados en una muestra representativa de todo el país (30,4%)⁽²⁾ y en Montevideo (30,5%)⁽²⁴⁾. En esa localidad, de acuerdo a los datos de la Encuesta Continua de Hogares, el nivel de pobreza es más elevado (25,1%) que el observado en el promedio del país (9,1%)⁽¹⁷⁾, y la cobertura asistencial por parte de ASSE se extiende al 27,6% de la pobla-

ción, mientras que en Montevideo, por ejemplo, la misma es de 17,5% (p<0,05)⁽¹⁷⁾.

Los datos de la presente investigación, en una muestra de mayor tamaño que la que empleamos previamente⁽¹⁵⁾ y que representa a la casi totalidad de la población de Maldonado, confirman el hallazgo previo de que la prevalencia de HTA es mayor entre quienes se asisten a nivel público que entre quienes lo hacen a nivel privado. Este hallazgo, unido a la información proveniente del análisis que se realizó del estudio CESCAS, confirmaría que en nuestro país existe mayor prevalencia de HTA entre quienes tienen un nivel socioeconómico más bajo, un dato hasta ahora no reportado.

Tabla 6. Indicación de antihipertensivos por rango de edad y por tipo de institución asistencial

Rango de edad (años)	Indicación de antihipertensivos (%)		
	Público	Privado	P
<30	85,7	75,6	NS
30-39	83,3	77,3	NS
40-49	83,2	76,9	NS
50-59	85,9	88,0	NS
60-69	84,4	99,3	<0,05
70-79	87,1	97,5	NS
80 y más	92,6	100,0	NS
Todos	85,1	80,3	NS

La calidad del registro del diagnóstico de HTA o de datos que permitan definir su presencia o ausencia es mala a nivel público, con más de 40% de los pacientes en los que no es posible conocer si el paciente es hipertenso o no, lo que es necesario que sea corregido. A nivel privado la calidad de registro es buena a partir de los 40 años de edad (<10% sin datos), siendo mala en los menores de esa edad, con más de 25% de los pacientes sin datos al respecto. Esto lleva a desperdiciar oportunidades de detectar esta enfermedad a edades tempranas, lo que de hacerse, permitiría realizar su manejo para reducir las complicaciones.

A nivel privado también es mejor el registro de valores de PA que a nivel público, lo que refleja el impacto de la meta prestacional de HTA que están obligados a cumplir los prestadores privados, ya que muchas veces el valor de PA estaba registrado en la hoja de meta. Preocupa que en más de 21% de los hipertensos asistidos a nivel público no exista un solo valor de PA consignado en toda la historia clínica. Por otro lado, en ambos subsectores del SNIS el registro de PA se realiza con intervalos muy separados en el tiempo, habiendo transcurrido 24,1 meses a nivel privado y 31,2 meses a nivel público desde el último registro de PA en los pacientes hipertensos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con HTA consulta por otros motivos, la no medición de la PA en la consulta de policlínica desaprovecha una valiosa oportunidad para la detección de una enfermedad que muchas veces pasa desapercibida.

El porcentaje de indicación de fármacos antihipertensivos es el más elevado de todo lo reportado en el país, lo que es concordante con el número de comprimidos antihipertensivos vendidos en los últimos años, el que aumentó a razón de 5,5%

Tabla 7. Hipertensos con presión arterial normalizada por rango de edad y por tipo de institución asistencial

Rango de edad (años)	Presión normalizada (% de los tratados)		
	Público	Privado	P
<30	28,6	72,7	<0,05
30-39	16,7	50,0	<0,05
40-49	47,6	46,9	NS
50-59	25,5	54,4	<0,05
60-69	39,3	64,7	<0,05
70-79	37,9	55,0	<0,05
80 y más	38,9	58,2	<0,05
Todos	36,1	60,7	<0,05

anual (IMS Health, datos no publicados). Esto podría obedecer a la medida introducida en 2006 que bajó el costo de los tiques de los fármacos antihipertensivos en el subsector privado del SNIS, lo que fue acompañado por un descenso de su precio en las farmacias comunitarias, facilitando su acceso.

El porcentaje de pacientes con cifras de PA normalizada a nivel público (36,1%) es superior a lo reportado previamente⁽²⁾, pero inferior a lo encontrado en el estudio CESCAS (47,3%), lo que es esperable dado que en este último es poco probable que todos los individuos incluidos fuesen beneficiarios del subsector público del SNIS⁽²⁵⁾. El porcentaje de pacientes con cifras de PA normalizada a nivel privado fue de 60,7%, la cifra más elevada de todo lo reportado en el país, lo que podría estar en relación con las políticas sanitarias implementadas. En nuestro país se ha explorado poco la relación entre el NSE y la HTA. En una investigación realizada años atrás en la Asociación Española, el mayor nivel educativo (otro indicador proxi del NSE) se asoció a un mayor porcentaje de normalización de las cifras de PA (análisis post-hoc de la base de datos, no publicado).

Estas diferencias respecto al porcentaje de pacientes con PA normalizada podrían tener diferentes causas, tales como diferencias en el acceso a la medicación, en los patrones de consumo de sodio y en la adherencia al tratamiento farmacológico. Esta última la hemos evaluado en pacientes de Maldonado mediante una herramienta validada⁽²⁶⁾, encontrando que 54% de los hipertensos eran adherentes, siendo mayor la adherencia entre quienes tenían estudios terciarios que entre quienes no los tenían (datos aún no publicados).

Limitaciones

Dado que la investigación se realizó en una muestra por conveniencia, seleccionada al azar entre quienes habían consultado en policlínica, sus resultados reflejan lo que sucede entre quienes consultan y no lo que sucede en toda la población. Por otro lado, los valores de PA utilizados para la investigación fueron los registrados durante la asistencia, lo que tiene las limitaciones que la calidad de ese registro conlleva.

La mala calidad del registro de la condición de hipertensos o no en la historia clínica de los pacientes asistidos a nivel público deja planteadas dudas acerca de la causa del subregistro, y si existiese algún tipo de sesgo, como, por ejemplo, no registrar lo que se encuentra normal, lo que impactaría en los resultados observados. Este subregistro también podría influir sobre los datos referidos a prevalencia de HTA. Por otro lado, la mayor prevalencia de HTA observada entre quienes se asisten a nivel público podría vincularse a diferentes patrones de acceso a la consulta en policlínica, lo que el diseño del estudio no permite conocer.

Conclusiones

La presente investigación muestra una mayor prevalencia de HTA a nivel público, donde además hubo peor calidad de registro. Esto podría sugerir que un NSE más bajo se asocia a mayor prevalencia de HTA, lo que es motivo de especial preocupación dado que en este subsector del SNIS se brinda un cuidado de peor calidad. A pesar de que la indicación de fármacos antihipertensivos registrada en la historia clínica fue similar entre los pacientes de ambos subsectores del SNIS, el porcentaje de pacientes con cifras de PA normalizada es más bajo a nivel público, donde la prevalencia de HTA es mayor, lo que les expone a un mayor daño. Es necesario implementar estrategias para mejorar el cuidado de los hipertensos, poniendo especial énfasis en los beneficiarios del subsector público del SNIS, ya que además de tener mayor prevalencia de la enfermedad tienen peor control de sus cifras de PA. En tal sentido, la implementación de una meta prestacional de HTA a nivel público, tal como existe a nivel privado, podría contribuir a mejorar el cuidado.

Alumnos que participaron de la recolección de datos (casos relevados)

Florencia Gómez (68), Claudia Lorenti (67), Alexander Listur (62), Renzo Melissari (62), Thalía Arias (60), Estafanía Brufao (60), Camila Lafitte (60), Sofía López (60), Irina Lazo (59), Juliana Alvariza (58), Lucía Pérez Baliero (53), Lucía Ventos (53), Daniel Centeno (46), Mariana Gutiérrez (45),

Sofía Corbo (45), Santiago Bordaberry (36), Amparo Barreiro (33), Cristian Villar (31), Daniela Pou (30), Giuliano González (28), Stephanie Brito (23), Jonathan Pereyra (13), Raphael Bessade (11).

Agradecimientos

A Julián Suquilde por su contribución en el análisis estadístico. A las autoridades de las instituciones por decidir la participación en la presente investigación. Al personal de registros médicos de las diferentes instituciones por hacer posible y facilitarnos el acceso a las historias clínicas.

Bibliografía

1. **Minor D, Wofford M, Wyatt SB.** Does socioeconomic status affect blood pressure goal achievement? *Curr Hypertens Rep* 2008;10:390-7.
2. **Sandoya E, Puppo T, Vázquez H, Portos A, Castro M, Fort Z.** Evolución de la hipertensión arterial en Uruguay: 1948-2011. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27: 377-86.
3. **Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S.** Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens* 2006;24:423-30.
4. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Uruguay 2012. Disponible en: http://www.cardiosalud.org/files/documents/libro_mortalidad_2012.pdf. Accedido el 10/06/2016
5. **Vero A, Alpuin L, Aran E, Caracha O, Fortuna J, Gaye G, Noceti C, Raciazek S, Tonto V.** Informe AVAD cardiovasculares, Proyecto FISS. Ministerio de Salud Pública. Banco Internacional de reconstrucción y Fomento 1997.
6. **Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators.** Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959-68.
7. **Kagamimori S, Gaina A, Nasermoaddeli A.** Socioeconomic status and health in the Japanese population. *Soc Sci Med.* 2009;68:2152-60.
8. **Lam C.** The socioeconomic of hypertension. *Hypertension* 2011;58:140-1.
9. **Grotto I, Huerta M, Sharabi Y.** Hypertension and socioeconomic status. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:335-9.
10. **James SA.** Psychosocial precursors of hypertension: a review of the epidemiologic evidence. *Circulation.* 1987;76(1 Pt 2):160-6.

11. **Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR.** Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens.* 1998;12:91-110.
12. **Llambí C, Piñeyro L.** CINVE. Índice de nivel socioeconómico. Disponible en: <http://www.cinve.org.uy/wp-content/uploads/2012/12/Indice-de-nivel-socioecon%C3%B3mico.pdf>. Accedido el 10/06/2016
13. **Álvarez R, Canavesi J, Cartrillejo A, Massa F.** Reconstrucción del INSE en una encuesta sanitaria poblacional. Disponible en: http://www.iesta.edu.uy/wp-content/uploads/2014/05/TJA_2011_Alvarez-et-al.pdf. Accedido el 10/06/2016
14. **Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra E.** Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. *Hypertension Working Group.* *Hypertension* 1998;34(2):818-25.
15. **Sandoya E, Rivedieu F, Machado F, Suquilvide J, Torres F.** Situación actual de la hipertensión arterial en Maldonado. *Rev Uug Cardiol* 2015; 30(2):169-75.
16. **Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Eloorriaga N, Gutierrez L, Lanás F, et al.** Multiple Cardiometabolic Risk Factors in the Southern Cone of Latin America: A Population-based Study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol* 2015; 183:82-8.
17. **Instituto Nacional de Estadísticas.** Encuesta continua de hogares año 2015. Montevideo: INE; 2015 [consulta 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/encuesta-continua-de-hogares1>
18. **Junta Nacional de Salud.** Rendición de cuentas ejercicio 2014. Montevideo: Ministerio de Salud; 2015 [consulta 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/rendicion-de-cuentas-junasa-2014>
19. **Instituto Nacional de Estadística.** Encuesta continua de hogares. Principales resultados 2011. Montevideo: INE; 2011 [consulta 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/encuesta-continua-de-hogares>
20. **Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Shanahan M, Harris KM, Elder GH, et al.** Systolic blood pressure, socioeconomic status, and biobehavioral risk factors in a nationally representative US young adult sample. *Hypertension* 2011;58(2):161-6.
21. **Chaix B, Bean K, Leal C, Thomas F, Harvard S, Evans D, et al.** Individual/neighborhood social factors and blood pressure in the RECORD Cohort Study: which risk factors explain the associations? *Hypertension* 2010;55(3):769-75.
22. **Metcalf PA, Scragg RR, Schaaf D, Dyall L, Black PN, Jackson RT.** Comparison of different markers of socioeconomic status with cardiovascular disease and diabetes risk factors in the Diabetes, Heart and Health Survey. *N Z Med J.* 2008;121(1269):45-56.
23. **Manuck SB, Phillips JE, Gianaros PJ, Flory JD, Muldoon MF.** Subjective socioeconomic status and presence of the metabolic syndrome in midlife community volunteers. *Psychosom Med.* 2010(1); 72: 35-45.
24. **Fort, Fort Z, Portos A, Castro M, Piñeyro C, Ciganda C, Bermúdez Y, et al.** Factores de riesgo cardiovascular en 74.420 solicitantes de carné de salud. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27(2):150-61.
25. **Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular del Cono Sur CESCAS.** Estudios CESCAS I y PRISA I. Montevideo: MSP, Facultad de Medicina Udelar; 2013 [consulta 10 Jun 2016]. Disponible en: https://uruguay.campusvirtualsp.org/sites/uruguay.campusvirtualsp.org/files/cescas-presentacion23a-bril_0.pdf
26. **Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ.** Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(5):348-54.

La ateromatosis aórtica aumenta el riesgo de ataque cerebrovascular isquémico

Dres. Lucía Florio, Carlos Américo, Fabián Martínez, Gabriel Parma, Natalia Lluberas, Arturo Pazos, Ana Fajardo, Andrés Gaye, Cecilia Legnani, Claudia Camejo

Resumen

Antecedentes: el ataque cerebrovascular isquémico (ACVi) es causa de mortalidad y discapacidad importante en adultos, siendo la cardioembolia, sobre todo por fibrilación auricular (FA), una etiología importante. Se conocen otras etiologías, cardíacas y no cardíacas, que no siempre pueden definirse, refiriéndose como probables o posibles de cardioaortoembolia. El rol de alguna de ellas, como la ateromatosis aórtica (AA), continúa siendo discutido.

Objetivo: analizar fuentes posibles de cardioaortoembolia en pacientes con ACVi reciente.

Material y método: estudio caso-control. Se analizaron 100 sujetos con ACVi de menos de 30 días de evolución estudiados prospectivamente con ecocardiograma transesofágico (ETE), entre febrero de 2012 y marzo de 2014. Se apareó cada caso según edad, sexo, presencia de flutter/FA y ausencia de prótesis valvular cardíaca, con un control que se buscó retrospectiva y aleatoriamente entre sujetos con ETE estudiados entre 2010 y 2015 sin ACVi. Se compararon variables binarias mediante test de McNemar y las cuantitativas por test de t pareado; se realizó regresión logística múltiple para ACVi con variables clínicas y hallazgos de ETE y $p < 0,1$ en el análisis univariado. Se consideró significativo $p < 0,05$. Variables cuantitativas se expresan en media y desvío estándar (DE) y nominales en valor absoluto y porcentaje, índice de probabilidad (OR) en su valor e intervalo de confianza (IC) 95%.

Resultados: se formaron finalmente 76 pares caso-control. Edad casos: $64,3 \pm 1,4$ y control $64,9 \pm 1,3$ años ($p=0,19$); 39 mujeres (51,3%) y 15 sujetos (19,7%) con flutter/FA en cada grupo ($p=1$). No hubo diferencias significativas según factores de riesgo cardiovascular (FRCV) globales ($p=0,06$) ni alcoholismo ($p=0,80$); se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de dislipemia ($p=0,03$) e hipertensión arterial (HTA) ($p < 0,05$). Las indicaciones principales del ETE en los controles fueron: previo a cardioversión eléctrica de FA, sospecha de endocarditis, y valoración de valvulopatía mitral. La ateromatosis aórtica proximal y compleja (AAPC) ($p=0,002$, OR 5,5, IC95% 1,9-15,9) y la AA en forma global ($p=0,001$, OR 4,1, IC95% 1,8-9,3), además de la dislipemia ($p=0,02$, OR 2,8 IC95% 1,2-6,4), se asociaron significativamente con la presencia de ACVi en el análisis multivariado.

Conclusión: la AA aumenta significativamente las chances de ACVi y las quintuplica cuando es proximal y compleja. La dislipemia se asoció a ACVi.

Palabras clave: ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
ATEROSCLEROSIS
ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

Departamento de Cardiología. Unidad de Accidente Cerebro Vascular. Centro Cardiovascular Universitario. Udelar.

Correo electrónico: lu.florio@gmail.com

Recibido May 11, 2016; aceptado Jul 25, 2016.

Aortic atheromatosis increases the risk of ischemic stroke

Summary

Background: Ischemic stroke is an important cause of death and disability in adults; cardio-embolism especially due to atrial fibrillation is a major cause of cerebrovascular attack. Other cardiac and non-cardiac causes are known but it is not always possible to establish etiology. There are probable and possible sources of cardio-embolism. The causal role of some possible etiologies as aortic atheromatosis remains discussed.

Objective: To analyze possible sources of cardio-aortoembolism in acute ischemic cerebrovascular attack patients.

Method: Study Design: Case-control. 100 subjects with ischemic cerebrovascular attack and less than 30 days from diagnosis were prospectively studied with transesophageal echocardiography between February 2012 and March 2014. They were matched by age, sex and presence of flutter / atrial fibrillation and absence of cardiac valvar prosthesis. Each control was recruited randomly and looking back among subjects without history of cerebrovascular disease, with transesophageal echocardiography previously studied between 2010 and 2015. Binary variables were compared using the McNemar test and quantitative by paired test of t, multiple logistic regression was performed with ischemic stroke as outcome, taking in consideration clinical variables and echocardiographic findings. Quantitative variables are expressed as media and standard deviation and nominal as its percentage value, association value as odds ratio (OR), value and 95% confident interval (CI 95%) Results: 76 case-control pairs were finally included. Cases' age: 64.3 ± 1.4 years and controls' 64.9 ± 1.3 ($p=0.19$). 39 women (51.3%) and 15 (19.7% subjects) with flutter / atrial fibrillation in each group ($p=1$). No significant differences were found about global cardiovascular risk factors ($p=0.06$) or alcoholism ($p=0.80$); significant differences in the prevalence of dyslipidemia and hypertension ($p=0.03$; 0.05) were found. Main reasons for transesophageal echocardiography in controls were: for cardioversion of atrial fibrillation, suspected endocarditis and mitral valve rating. Proximal and complex aortic atheromatosis ($p=0.002$, OR 5,5, IC95% 1,9-15,9), and aortic atheromatosis in general ($p=0.001$, OR 4,1, IC95% 1,8-9,3) and dyslipidemia ($p=0,02$, OR 2,8 IC95% 1,2-6,4), were significantly associated with the presence of ischemic cerebrovascular attack in multivariate analysis.

Conclusion: Aortic atheromatosis significantly increases the risk of ischemic stroke, five times when proximal and complex. Dyslipidemia is associated with ischemic cerebrovascular attack.

Key words: STROKE
ATHEROSCLEROSIS
ECHOCARDIOGRAPHY TRANSESOPHAGEAL

Introducción

El ataque cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte en adultos en Uruguay y la primera de discapacidad⁽¹⁾. La incidencia de casos en Uruguay se estima en 181/100.000 habitantes por año⁽²⁾.

El 80% de los ACV son isquémicos⁽³⁾ (ACVi), siendo 20%-30% de causa cardioembólica, y dentro de ella, la fibrilación auricular (FA) es la entidad principal, sobre todo en la población más añosa⁽⁴⁾. Sin embargo, hay una diversidad de etiologías de ACVi, tanto de origen cardíaco como extracardíaco, que no siempre es posible definir⁽⁵⁾. La clasificación TOAST⁽⁵⁾ contempla cinco situaciones posibles: aterosclerosis de grandes arterias, cardioembolismo, oclusión de pequeño vaso o infarto lacunar, ACVi de otra etiología determinada y ACVi de etiología indeterminada (dos o más causas determinadas, evaluación negativa o evaluación incompleta). Es una clasificación clínica, apoyada en estudios complementarios, útil para el neurólogo para aproximarse al diagnóstico etiológico.

Se ha considerado la aorta torácica como fuente de ACVi integrando el grupo amplio de las cardioaortoembolias. En relación con el lugar de origen de la cardioaortoembolia, Otto clasifica los hallazgos ecocardiográficos en causas probables o posibles⁽⁶⁾. El rol causal de la ateromatosis aórtica proximal y compleja (AAPC), que tiene una prevalencia de 20%-30% en pacientes con ACVi reciente⁽⁷⁾, continúa siendo discutido, y si bien se la considera causa posible de embolia encefálica, no está mencionada específicamente en la clasificación de TOAST, que considera la ateromatosis de grandes arterias como la de los vasos de cuello.

Trabajos nacionales⁽⁸⁾ de diseño caso-control no apareado han destacado la asociación significativa de la ateromatosis aórtica (AA) con el ACVi, lo que es refrendado por trabajos internacionales⁽⁹⁾ que marcan la importancia de detectar AA en el *stroke* isquémico con una prevalencia de ateromatosis del arco aórtico de 21%-27% en estudios de diseño caso-control.

Tabla 1. Prevalencia en proporción de hallazgos en ecocardiograma transesofágico según casos y controles y la significación estadística de test de McNemar.

Hallazgos ETE	Proporción casos/ controles <i>p</i>	Hallazgos ETE	Proporción casos/ controles <i>p</i>
Trombo en OI	0,11/0,09 0,76	Mixoma	0,00/0,00 1
Trombo en VI	0,00/0,00 1	AI >40 mm	0,37/0,46 0,18
Vegetación mitral o aórtica	0,01/0,03 0,56	AAPC	0,26/0,09 0,006
Humo AI	0,22/0,12 0,03	AA no PC	0,39/0,21 0,01
FOP	0,04/0,03 0,65	Calcificación anillo mitral	0,14/0,14 1
CIA	0,07/0,03 0,26	CD	0,14/0,13 0,80
Strands	0,01/0,04 0,32	ASIA	0,07/0,03 0,26
PVM	0,01/0,08 0,06	Aneurisma VI	0,00/0,01 0,32
MR	0,00/0,01 0,32		

ETE: ecocardiograma transesofágico; OI: orejuela izquierda; FOP: foramen oval permeable; VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; CD: cardiopatía dilatada; CIA: comunicación interauricular; AAPC: ateromatosis aórtica proximal y compleja; ASIA: aneurisma del septum interauricular; PVM: prolapso de válvula mitral; MR: mitral reumática

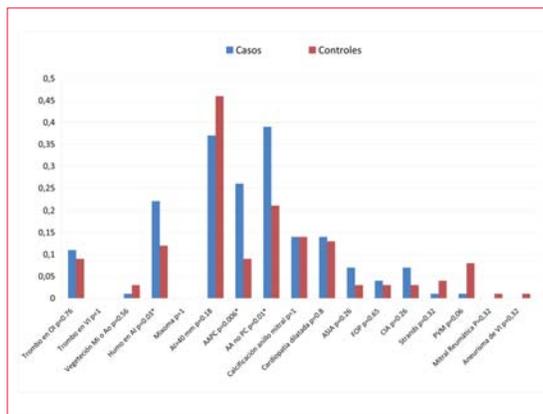


Figura 1. Gráfica de barras expresando prevalencia en proporción de hallazgos en el ecocardiograma transesofágico según casos y controles (valores en tabla 1).

Se considera proximal la presencia de placas de ateroma en aorta ascendente y cayado, y compleja la que presenta un componente móvil (*debris*), está ulcerada o es protruyente (≥ 5 mm). El rol de otras causas posibles, en contraposición con las probables (concepto que surgiendo de la clasificación TOAST es tomado por Otto para clasificar los hallazgos ecocardiográficos [anexo 1]), también es controver-

sial, no quedando claro si representan verdaderas causas o simples asociaciones, como es el caso de la calcificación del anillo mitral o del aneurisma del septum interauricular (ASIA).

Objetivo

Es objetivo del presente trabajo analizar causas posibles de cardioaortoembolia en pacientes con ACVi reciente y buscar asociaciones significativas entre hallazgos ecocardiográficos y el ACVi, para así profundizar en planteos etiológicos.

Material y método

Se trata de un estudio caso-control. Se incluyeron 100 sujetos con ACVi de menos de 30 días de evolución estudiados prospectivamente con ecocardiograma transtorácico (ETT) y ecocardiograma transesofágico (ETE) entre febrero de 2012 y marzo de 2014 (casos). Se aplicaron protocolos de registro de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), presentación y etiología del ACVi (clasificación de TOAST).

Cardiólogos de la unidad de imagen con al menos nivel II de entrenamiento para ETT y ETE, se-

Tabla 2. Análisis de regresión logística multivariada para ACVi que incluyó factores de riesgo clínicos y hallazgos del ecocardiograma que mostraran $p < 0,01$ en el análisis univariado. Se incluyeron 149 observaciones por tres sujetos con registros incompletos.

ACVi	Odds ratio	IC 95%	p
HTA	1,15	0,33-4,03	0,83
Dislipemia	2,79	1,22-6,38	0,02
FRCV	0,99	0,17-5,64	0,99
Humo en AI	1,43	0,52-3,91	0,49
PVM	0,18	0,02-1,78	0,14
AAPC	5,48	1,90-15,86	0,002
AA	4,09	1,80-9,34	0,001

ACVi: ataque cerebrovascular isquémico; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; AI: aurícula izquierda; PVM: prolapso de la válvula mitral; AAPC: ateromatosis aórtica proximal y compleja; AA: ateromatosis aórtica; HTA: hipertensión arterial.

gún ECOSIAC⁽¹⁰⁾, realizaron ambos estudios siguiendo criterios diagnósticos preestablecidos para hallazgos principales (anexo 2) durante el ingreso hospitalario. Se utilizó un ecógrafo Siemens Sequoia C512, transductor transtorácico de 4 Mhz y sonda transesofágica de 7 Mhz.

Cada caso se apareó con un control sin antecedentes de ACVi, según década de la vida, sexo, presencia o no de flutter/FA y ausencia de prótesis valvular cardíaca. Se realizó una búsqueda retrospectiva entre 951 ETE realizados entre usuarios del Hospital de Clínicas por cualquier motivo entre 2010 y 2015. Se excluyeron de la randomización 283 ETE que fueron remitidos para estudio de ACVi más los 100 casos del estudio, quedando 568 registros que fueron colocados en un orden preferencial para formar los controles, según software generador de números aleatorios.

La AA se clasificó en: 1-AAPC y 2-AA (que incluye la ateromatosis aórtica general, o sea ateromatosis aórtica de cualquier tipo y de cualquier topografía, excluyendo solamente la proximal y compleja, con supuesto potencial embolígeno encefálico).

Se compararon hallazgos del ETE (variable nominal) mediante test de McNemar y las variables cuantitativas por test de t pareado. Para el manejo de confundentes se utilizó el apareo propiamente dicho y se realizó una regresión logística incluyendo variables clínicas y hallazgos de ETE que mostraran una asociación con $p < 0,1$ para presentar ACVi en el análisis univariado. Se consideró como significativa una $p < 0,05$. Las variables cuantitativas se expresan en media y desvío estándar (DE) y las nominales en valores absolutos y porcentaje, odds ratio (OR) en su valor e intervalo de confianza (IC) 95%. El análisis estadístico se realizó con STATA 13.

Resultados

De los 100 casos incluidos, a ocho no se les encontró su par de control que cumpliera los requisitos de edad, sexo y ritmo, 16 controles fueron excluidos tras formar el par por tener antecedente de ACV registrado en su historia. Se formaron finalmente 76 pares casos-contróles (152 sujetos). La edad de los casos fue de $64,3 \pm 1,4$ años y de los controles de $64,9 \pm 1,3$ años ($p=0,19$). La distribución según sexos fue de 39 mujeres (51,3%) en cada grupo ($p=1$); según ritmo cardíaco, 15 sujetos (19,7%) con flutter/FA en cada grupo ($p=1$); de acuerdo con la forma de apareamiento. No se encontraron diferencias significativas según prevalencia de FRCV como variable global ($p=0,06$) ni en la prevalencia de alcoholismo ($p=0,80$). Sin embargo, la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA) fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con ACVi ($p=0,03$ y $p=0,05$). Las indicaciones más frecuentes de ETE en los controles fueron: diagnóstico de trombos intracavitarios precordioversión de flutter/FA, sospecha de endocarditis infecciosa, y valoración morfológica y funcional de la válvula mitral.

En el análisis univariado se encontró una prevalencia significativamente mayor en los pacientes con ACVi de ecogenicidad espontánea del flujo sanguíneo (humo) en la aurícula izquierda ($p=0,03$); de AA en general excluyendo la AAPC ($p=0,01$), y de AAPC en particular ($p=0,006$) (tabla 1 y figura 1).

En la regresión logística multivariada la dislipemia ($p=0,02$, OR 2,79 IC95% 1,22- 6,38), la AA ($p=0,001$, OR 4,09, IC95% 1,80-9,34) y la AAPC ($p=0,002$, OR 5,48 IC95% 1,90-15,86) mostraron diferencias significativas (tabla 2).

Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos, el hallazgo de AA (excluyendo la proximal y compleja) cuadruplica las chances de sufrir un ACVi y la AAPC las quintuplica, mientras que la dislipemia se comportó como un FRCV que en forma independiente se relaciona con el riesgo de ACVi elevando las chances de sufrirlo. Destacamos además la importancia de contar con datos actuales y nacionales respecto a esta patología de alta prevalencia, que integran una línea de investigación sobre el rol del ETE en el paciente con ACVi^(7,11).

La AAPC tiene alta prevalencia en la población con ACVi de cualquier etiología, siendo de 26% en nuestra cohorte. En un estudio de 2005, realizado en el Hospital Pasteur, se comunicó una prevalencia de AAPC de 35% en una población con ACVi presumiblemente debido a cardioaortoembolia⁽¹²⁾, un resultado comparable al del presente trabajo y de relevancia para la búsqueda y el tratamiento de la AA en este escenario. La menor prevalencia encontrada en nuestros pacientes presuimos que se deba a la inclusión más amplia de sujetos que presentaron otras etiologías de ACVi, como arteriopatía de vasos de cuello, de pequeño vaso y otras, incluyendo la cardioaortoembolia.

El aumento del riesgo de la AAPC para presentar un ACVi parece estar bien documentado en la literatura^(13,14). Nuestros resultados coinciden con los de otros autores que describen un OR de 6,0 y de 3,2 en hombres y mujeres con AAPC, respectivamente⁽¹¹⁾, y un metaanálisis reciente⁽¹⁵⁾ que incluyó un total de 3.918 pacientes con ateromatosis del arco aórtico y establece un OR de 3,9 para presentar ACVi en aquellos con ateromatosis de arco aórtico complicada (úlceras y/o *debris*) y protruyente.

Además, se considera la AA como causa altamente probable de ACVi recurrente. Pujadas y colaboradores describen una prevalencia de AAPC de 88,4% en pacientes con ACVi recurrente al año vs 21,1% en una población con ACVi sin recurrencia al año⁽¹⁶⁾. Nuevamente se resalta la importancia de la evaluación del ACVi mediante ETE, pues el hallazgo de AA compleja tendría un valor predictivo de recurrencias y un adecuado tratamiento podría tener impacto clínico significativo. El tratamiento de la AA no es un tema saldado, discutiéndose el beneficio de la antiagregación, la anticoagulación y las estatinas⁽¹⁸⁻²⁰⁾. En un estudio observacional retrospectivo, en pacientes con AA torácica severa, Tunick y colaboradores analizaron el efecto de los tres tratamientos sobre la incidencia de ACV o embolia periférica, y encontraron un efecto protector de las estatinas que disminuyeron significativamente la incidencia de eventos, mientras que ni los antiagre-

gantes ni los anticoagulantes mostraron beneficios significativos⁽²⁰⁾.

La dislipemia es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y periférica, sin embargo su asociación con el ACVi no es tan clara. El tratamiento con estatinas ha demostrado disminuir el riesgo relativo de ACVi en pacientes con alto riesgo cardiovascular y mejorar la evolución del ACVi reciente⁽²¹⁾, aunque la evidencia no es tan fuerte como en la cardiopatía isquémica.

Existen otras fuentes posibles de cardioembolia, como la calcificación del anillo mitral⁽²²⁾, el foramen oval permeable (FOP)⁽²³⁾, el ASIA⁽²⁴⁾ y los *strands*⁽²⁵⁾. Todas estas patologías se han relacionado de una manera no clara con riesgo embolígeno y de ACVi. Sin embargo, no está definido el riesgo concreto de ACVi o su recurrencia, ni la terapia que corresponde instaurar. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, estos hallazgos ecocardiográficos no se relacionaron con un aumento de las chances de tener un ACVi y parecen corresponder más a una asociación lesional, de riesgo cardiovascular general y vinculados a la edad, como es el caso de la calcificación mitral y los *strands*, o a un hallazgo sin vínculo causal o con un vínculo muy débil, como el caso del ASIA y el FOP. Recordamos que tanto el ASIA⁽²⁴⁾, el FOP⁽²³⁾ y los *strands*⁽²⁵⁾ han mostrado un aumento del riesgo de ACVi solamente en los más jóvenes (menores de 55 años), quizá por eso en nuestra cohorte más añosa los resultados no han sido significativos. Nuestros resultados mostraron una asociación (aunque no significativa) del prolapso de la válvula mitral con los controles que podría explicarse por un sesgo de selección de los controles.

La asociación encontrada entre el ACVi y la AA podría deberse a la existencia de una enfermedad vascular más severa en los pacientes con ACVi respecto a los controles y no a un efecto causal. Un metaanálisis reciente de estudios observacionales apoya esta posición⁽²⁶⁾.

Este trabajo y otros similares han abierto la discusión respecto a la necesidad de incluir obligatoriamente a la AAPC como una de las posibles causas de ACVi. Las academias norteamericana y europea de neurología se encuentran analizando cambios en la clasificación etiológica TOAST para el ACVi con el fin de incluir globalmente la AA dentro del grupo otras ateromatosis o directamente integrando las cardioaortoembolias. Esto tendrá seguramente impacto en la práctica clínica al estimular su búsqueda en cada paciente individual con ACVi y al mismo tiempo considerar la necesidad de tratamiento específico para la misma; muy especialmente en el *stroke* criptogenético. Su prevalencia, las características de las placas por su tamaño, espesor, ulcera-

ciones y trombos móviles se transforman en factores de riesgo para embolia arterio-arterial, lo que además permitirá un abordaje terapéutico acorde.

Es intención del equipo investigador continuar con la presente línea de trabajo mediante un estudio de cohorte que investigue la incidencia de ACVi en pacientes con AA compleja, así como para profundizar en las relaciones entre la AA compleja y las diferentes posibles etiologías de los ACVi.

Limitaciones

Si bien el número de casos es relativamente bajo, lo consideramos apropiado para el diseño del estudio. Como en todo trabajo observacional el manejo de las variables de confusión es un desafío, se ha intentado optimizar el análisis a través del análisis logístico múltiple; el componente retrospectivo del trabajo (controles) se relaciona con ausencia de sistematización y pérdida de datos a la hora de la recolección de los mismos. Considerando el diseño, el criterio de apareamiento de casos-controles y las variables utilizadas para el mismo (edad, sexo, FA/flutter y prótesis) que fueron por definición eliminadas del análisis, no es posible definir por este estudio que la FA o la edad avanzada sean factores de riesgo para ACVi.

Conclusiones

La AA y particularmente la AAPC aumentan las chances de presentar un ataque cerebrovascular isquémico.

Bibliografía

1. **Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Estadística.** Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2008. Montevideo: CHSC; 2010.
2. **Hochmann B, Coelho J, Segura J, Galli M, Ketzoian C, Pebet M.** Incidencia del accidente cerebrovascular en la ciudad de Rivera, Uruguay. *Rev Neurol.* 2006;43(2):78-83.
3. **Castillo J, Zarranz JJ, Larracochea J.** Enfermedades vasculares cerebrales. En: Zarranz JJ. *Neurología.* 3 ed. Madrid: Elsevier; 2004. p357-435.
4. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-88.
5. **Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al.** Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org* 10172 in *Acute Stroke Treatment.* *Stroke* 1993; 24:35-41.
6. **Chen EW, Redberg RF.** Evaluación ecocardiográfica de pacientes con episodio embólico sistémico. En: Otto CM. *Ecocardiografía clínica práctica.* 3 ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p969-98.
7. **Martínez F, Florio L, Camejo C, Pazos A, Gaye A, Fajardo A, et al.** Prevalencia de ateromatosis aórtica compleja en una población con accidente cerebrovascular isquémico. [abstract] *Rev Urug Cardiol* 2013;27 Supl1:S37-8.
8. **Beltrán A, González Moreno J, Pizzano N, Pouso J, Besada E.** Ateromatosis protuyente de la aorta torácica proximal: uno de los factores de riesgo más marcados de los accidentes cerebrovasculares isquémicos. *Rev Urug Cardiol* 1995;10:62-72.
9. **Tunick PA, Kronzon I.** Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *JACC* 2000;35:545-54.
10. **Restrepo G, Lowenstein J, Gutiérrez Fajardo P, Paz Ardaya A, Vieira MLC, Spina S, et al.** Guías de acreditación en ecocardiografía del adulto y del laboratorio de ecocardiografía de la Asociación de Ecocardiografía de la Sociedad Interamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol* 2010;25:47-63.
11. **Florio L, Martínez F, Parma G, Lluberas N, Pazos A, Fajardo A, et al.** Relevancia clínica del ecocardiograma transesofágico en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico. Estudio observacional, analítico. *Rev Urug Cardiol* 2015;30:39-46.
12. **Dufrechou C, Perendones M, Passos M, Arbelo V, Segovia F, Tenaglia K, et al.** Análisis de una población con "stroke" cardio-aortoembólico. 34o Congreso Nacional de Medicina Interna; 2005 29 nov-2 dic; Montevideo, UY. Montevideo: IMM.
13. **Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciaccia RR, Homma ES.** Gender differences in the risk of ischemic stroke associated with aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke* 2000;31:2623-7.
14. **Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA.** Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26(2):218-24.
15. **Cui X, Li C, Liu J, He S, Liu M.** Aortic arch atheroma and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Evid Based Med* 2014;7:185-91.
16. **Pujadas R, Arboix A, Anguera N, Oliveres M, Massons J, Comes E.** Papel de las placas complejas de ateroma aórtico en la recurrencia del infarto cerebral de etiología incierta. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:34-40.
17. **Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ.** Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque

- morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-8.
18. **The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography.** Transesophageal echocardiography correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47.
 19. **Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M.** Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-22.
 20. **Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, et al, NYU Atheroma Group.** Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1320-5.
 21. **Vivancos-Mora J, Gil-Núñez AC.** Lipids and stroke: The opportunity of lipid-lowering treatment. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(suppl 2):53-67.
 22. **Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al.** Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992; 327:374-9.
 23. **Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, et al.** Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-52.
 24. **Overell JR, Bone I, Lees KR.** Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:172-9.
 25. **Roberts JK, Omarali I, Di Tullio MR, Sciacca RR, Sacco RL, Homma S.** Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics. *Stroke* 1997; 8: 2185-8.
 26. **Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP, et al.** Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:1764-70.

Anexo 1. Clasificación ecocardiográfica de fuentes de cardioaortoembolia⁽⁶⁾

Fuente probable del émbolo

- Trombo auricular izquierdo
- Trombo en el ventrículo izquierdo
- Vegetación mitral o aórtica (mayor 10 mm)
- Mixoma

Fuente posible del émbolo

- Foramen oval permeable (FOP)
- Aneurisma del tabique interauricular (ASIA)
- Auriculomegalia izquierda (mayor a 40 mm)
- Ateroma aórtico
- Prótesis mitral o aórtica
- Valvulopatía mitral reumática
- Calcificación anular mitral
- Comunicación interauricular (CIA)
- Filamentos valvulares fibrinosos (*strands*)
- Prolapso de la válvula mitral (PVM)
- Vegetación (menor a 10 mm)
- Aneurisma del ventrículo izquierdo
- Miocardiopatía dilatada

Anexo 2. Criterios de diagnóstico ecocardiográfico utilizados

Contraste espontáneo

- Ecogenicidad evanescente con aspecto de humo intracavitario.

Trombo en aurícula/orejuela izquierda

- Ecogenicidad con bordes relativamente bien definidos con base en pared de aurícula izquierda u orejuela izquierda, con algún movimiento perceptible.
- Ecogenicidad diferente a la de la pared.
- Sin evidencia de flujo en su interior.
- Contraste espontáneo persistente (más de ocho ciclos cardíacos), se consideró de igual valor a las tres premisas anteriores.

Ateromatosis aórtica

- Simple: engrosamiento difuso de la íntima mayor a 2 mm; engrosamiento protruyente de la íntima/media ≤ 4 mm.
- Compleja: engrosamiento protruyente de la íntima/media > 4 mm o irregularidad del borde luminal del engrosamiento con una profundidad hacia la media ≥ 2 mm (úlceras) o componente móvil asociado al engrosamiento intimal (*debris*).

Aneurisma del septum interauricular

- Excursión del septum interauricular ≥ 11 mm durante el ciclo cardíaco involucrando una extensión del septum ≥ 15 mm.

Foramen oval permeable derecha a izquierda

- Evidencia de shunt de derecha a izquierda en la topografía del ostium secundum con maniobra de Valsalva y morfología sin solución de continuidad fuera de esta maniobra (diagnóstico de comunicación interauricular). Se realizó en todos los pacientes maniobra de suero batido para aumentar la sensibilidad del diagnóstico. Se consideró positiva la presencia de burbujas en la AI dentro de los tres primeros latidos posinyección de contraste y con maniobra de Valsalva.

Vegetación

- Masa relacionada a las válvulas y sus aparatos subvalvulares, prótesis valvulares, implantes intracardíacos o en el trayecto de jets regurgitantes, con movimiento independiente, en ausencia de una explicación anatómica alternativa y cuadro clínico compatible con endocarditis infecciosa.

Strand

- Masa filiforme única o múltiple, de 5-10 mm de longitud, asociada a las válvulas o prótesis valvulares en ausencia de cuadro clínico compatible con endocarditis infecciosa.

Reporte de valores normales de deformación miocárdica en una población sana uruguaya

Dres. Gabriel Parma, Carlos Américo, Víctor Dayan, Natalia Lluberás, Fabián Martínez, Ana Fajardo, Arturo Pazos, Ricardo Lluberás, Lucía Florio

Resumen

Antecedentes: el *strain* longitudinal global (SLG) es una herramienta diagnóstica útil en definidos escenarios clínicos, como el de la valoración de disfunción sistólica precoz. Existen varios métodos para su cuantificación y escasas referencias del método Vector velocity imaging (VVI) que validen sus valores normales para el ventrículo izquierdo y el derecho (VI, VD).

Objetivo: conocer cifras normales del SLG del VI y del VD por método VVI en población sana y compararlas con series internacionales por igual método. Valorar su correlación con otras medidas de función sistólica, medidas antropométricas y hemodinámicas.

Material y métodos: se trata de un estudio prospectivo, observacional, utilizando el *strain* longitudinal por método VVI en voluntarios sanos. Se seleccionó una muestra de conveniencia de 57 sujetos sanos –edad ≥ 18 años–, reclutados de manera prospectiva. Se realizó cuestionario y examen físico, ecocardiograma Doppler color y *strain* longitudinal regional y global del VI y del VD. Para el análisis de los datos se dividió la población por sexo, y se compararon los datos de SLGVI y SLGVD obtenidos, con los de otra población de referencia internacional.

Resultado: se incluyeron 52 pacientes. Los valores del SLG VI: $-19,8 \pm 1,7\%$; SLG VD: $-20,9\% \pm 2,9\%$. La comparación en cuanto a diferencias de medias entre nuestra población y la de referencia internacional para el VI (%) con igual método de análisis: 0,04 (95%IC -0,51 – 0,52; p: 0,98). Comparando con el trabajo de VD (%): -0,5 (95%IC -1,2 – 0,17; p: 0,13).

Conclusión: evaluamos en forma detallada la deformación normal del miocardio en una cohorte amplia de voluntarios sanos y expusimos por vez primera para la región y por método de *strain* (VVI) valores de referencia de SLG y regional del VI y VD. No se encontraron diferencias con series internacionales en la media de SLG del VI y VD.

Palabras clave: ECOCARDIOGRAFÍA
MIOCARDIO / anomalías
VALORES DE REFERENCIA
VOLUNTARIOS SANOS

Report of normal values of myocardial deformation in an Uruguayan healthy population

Summary

Background: The global longitudinal strain (SLG) is a useful diagnostic tool in some defined clinical settings. There are several methods for its quantification and scarce references of “vector velocity imaging” (VVI) that validate their normal values for the left and right ventricle.

Objective: To know the SLG of the left ventricle (LV) and right ventricle (RV) normal by VVI method in a healthy population and compare them with international series by the same method, to assess their correlation with other measures of systolic function, measures anthropometric and hemodynamic data.

Material and methods: this is a prospective, observational study, that uses longitudinal strain by VVI method in healthy voluntaries. We selected a convenience sample of 57 healthy subjects –ages ≥ 18 years– recruited prospectively. A questionnaire and physical examination, Doppler echocardiography, and regional and global longitudinal strain of LV and RV was done. For the analysis of the data the population was divided by sex, and the data of SLGLV and SLGRV obtained was compared with the obtained in a reference international population.

Result: 52 patients. The values of the SLG LV: -19.8 ± 1.7 ; SLG RV: -20.9 ± 2.9 . The comparison in terms of mean diffe-

Departamento de Cardiología. Centro Cardiovascular Universitario. UdelaR

Correo electrónico: nrs30@adinet.com.uy

Recibido May 30, 2016; aceptado Jul 25, 2016.

rences between our population and the international reference for the LV with same method of analysis: 0.04% (95IC -0.51-0.52; p: 0.98). Comparing with the paper of RV: -0.5 (95IC -1,2-0.17; p 0.13).

Conclusion: We evaluated in detail the normal deformation of the myocardium in a cohort of healthy volunteers, and expressed for first time to the region by method of strain (VVI) SLG reference values and regional of the LV and RV. Compared with international series, these values have no significant difference with mean SLG of the LV and y RV.

Key words: ECHOCARDIOGRAPHY
MYOCARDIUM / abnormalities
NORMAL RANGE
HEALTH VOLUNTEERS

Introducción

La deformación miocárdica en todos sus planos puede ser explicada por la orientación helicoidal de las fibras miocárdicas. Esta teoría de Torrent Guasp ha sido avalada por investigaciones con nuevas técnicas de imagen cardíaca⁽¹⁻¹⁰⁾. Para el análisis de la deformación miocárdica bidimensional de ambos ventrículos se dispone básicamente de dos métodos ecocardiográficos⁽¹¹⁻¹⁵⁾:

- Método con *speckle tracking*.
- Método con velocidad vectorial (VV).

Ambos son variaciones de la misma técnica, están avalados por la literatura que los ha comparado con métodos invasivos y no invasivos, son de uso en la práctica clínica y permiten la valoración funcional por *strain* de ambos ventrículos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Si bien existe unanimidad en la importancia del *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo (SLGVI)⁽¹⁹⁻³⁰⁾, hasta la fecha los valores de referencia son escasos, heterogéneos y en algunos trabajos discrepantes⁽¹⁹⁻²³⁾. Esto se debe a que existen diferentes definiciones de la posición de medición en el miocardio, proveedores y versiones de software de análisis, no existiendo unanimidad de criterios entre los diversos métodos para valores normales y mucho menos rangos de severidad del mismo. La nueva guía 2015 de estandarización de medidas ecocardiográficas realizada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagenología Cardiovascular recomienda esta técnica siempre que se utilice el mismo equipo y software, trazando igual metodología⁽¹⁹⁾.

Para el caso de VV la evidencia es aún más restringida. Solamente hay tres trabajos en la literatura que intentan definir valores normales y establecer su dependencia con edad, sexo, medidas antropométricas y parámetros hemodinámicos⁽²⁵⁻²⁷⁾. Estos trabajos presentan también heterogeneidad en la utilización de marcas y forma de medición del *strain*, y utilizaron poblaciones étnicas diferentes, no reportándose ningún trabajo aún con el método VV en Latinoamérica.

Nuestro objetivo fue establecer una referencia a nivel nacional sobre valores normales de *strain* longitudinal regional y global del VI y VD.

Material y método

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, utilizando el *strain* longitudinal por método VVI en voluntarios sanos.

Población de estudio

Se seleccionó una muestra de conveniencia de 57 sujetos sanos, reclutados de manera prospectiva entre estudiantes de medicina, médicos en formación, docentes de la Cátedra de Cardiología y funcionarios no médicos del Hospital de Clínicas.

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Ausencia de síntomas cardiovasculares.
- Ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo.
- Ausencia de enfermedades cardiovasculares o pleuropulmonares.
- Ausencia de enfermedades autoinmunes, metabólicas o endocrinológicas.
- Ausencia de cualquier tratamiento farmacológico crónico.
- Exploración física normal, incluyendo presión arterial (PA) normal.
- Ventana ultrasónica adecuada para valoración objetiva de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y *strain*.
- Ecocardiograma Doppler bidimensional normal.

Criterios de exclusión

- Embarazo.
- No consentir la utilización de datos para la difusión científica de los mismos.

Se realizó cuestionario y examen físico registrando sexo, edad, PA, peso, talla, y se calculó el área de superficie corporal según la fórmula de Du-

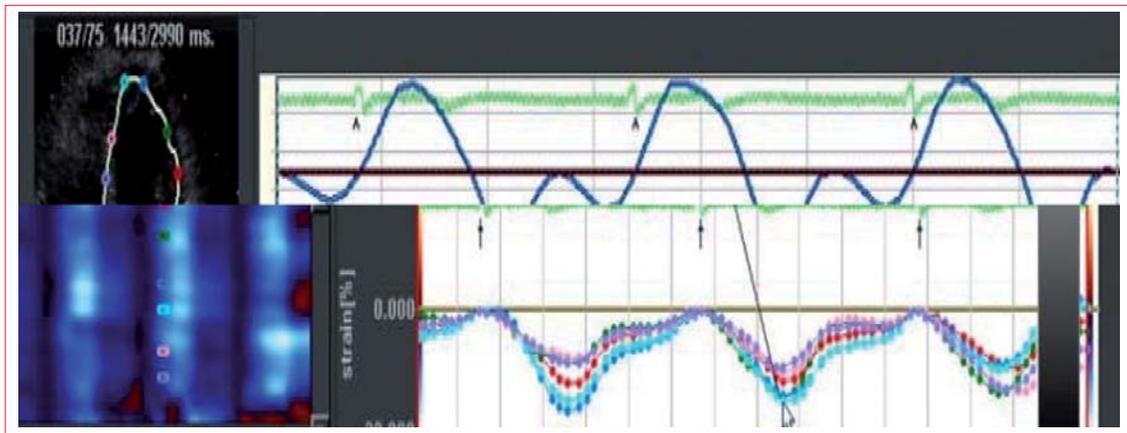


Figura 1. Curvas de *strain* longitudinal sistólico del ventrículo izquierdo en apical 4 cámaras utilizando el software de análisis de Siemens Sequoia C 512. En la parte superior se señala con diferentes colores tres pares de puntos a nivel basal, medio y apical en el pico sistólico (según el ECG). En la parte inferior vemos las curvas de *strain* para cada uno de los seis puntos señalados (el color señalado en la parte superior es el que corresponde al color de la curva de *strain* en la parte inferior).

bois y Dubois⁽²⁸⁾. Posteriormente se realizó ecocardiograma Doppler color y *strain* longitudinal regional y global del VI y VD.

Para el análisis de los datos se dividió la población por sexo y comparamos los datos de SLGVI y SLGVD obtenidos de nuestra población sana uruguaya con otra población de referencia internacional. El trabajo de referencia para comparar el SLGVI es el único en la literatura internacional que describe una cohorte normal utilizando el mismo ecocardiograma (Siemens Sequoia C 512) y la misma metodología de medición del *strain* (VVI)⁽²⁵⁾. Para comparar el SLGVD obtenido en nuestra población con otra de referencia, no encontramos ningún trabajo publicado que utilice el mismo ecógrafo, por lo tanto lo comparamos con el trabajo más grande publicado de valores normales en SLGVD⁽²⁷⁾, que usa similar metodología (VVI).

Estudio ecocardiográfico

El estudio se realizó con ecocardiograma Siemens Sequoia C-512 y transductor de 2,5-4 MHz. Se realizaron enfoques convencionales para mediciones morfológicas de cuatro cavidades. Como medidas funcionales del VI y VD se valoró la media de la onda S del Doppler tisular promediando el valor pico obtenido en el anillo lateral y septal de la válvula mitral y a nivel de la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo. Se valoró mediante modo M la ESAT como parámetro avalado de valoración de función sistólica global del VD. Posteriormente se obtuvieron imágenes en apical 4 y 2 cámaras con segunda armónica, alta resolución temporal (60-100 imágenes/s) y señal electrocardiográfica de buena definición, realizando en forma *off-line* la cuantificación de la FEVI: se calcularon los volúmenes telediastóli-

cos y telesistólicos del VI mediante método de Simpson modificado, y el *strain* longitudinal sistólico (valor pico) regional y global (tomando bordes endocárdicos), calculando los valores sistólicos máximos de cada región: basal, medio y apical de los enfoques 2 y 4 cámaras. La media de cada grupo de los seis valores de 2 y 4 cámaras corresponden al *strain* longitudinal global (SLG) de 2 y 4 cámaras, respectivamente, y la media de los valores de los 12 segmentos se consideró el valor del SLG (ver figura 1). El SLG del VD se cuantificó en apical 4 cámaras, se eligieron tres pares de puntos endocárdicos (basal, medio y apical) y la media de los valores de los seis segmentos se consideró el valor general del VD (SLG VD). Tanto para el análisis del SLG VI como para SLG VD se excluyeron los puntos con mala acústica.

Previo a la realización de este estudio se realizó un trabajo de *factibilidad y reproducibilidad intra e interobservador* de SLGVI que avalara la utilización de este método en trabajos científicos. De los resultados destacamos una excelente factibilidad de los segmentos analizados, 148 de 150 totales (98,7), y una excelente reproducibilidad intra e interobservador, valorado por el coeficiente de correlación intraclase, ambos con valores superiores a 0,75⁽²⁹⁾.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto (%), las cuantitativas en media \pm DS. Se comprobó normalidad con test de Shapiro-Wilk, por lo que el análisis comparativo entre subgrupos se realizó con test de t de Student para muestras independientes. Se realizó correlación de Pearson entre SLG VI y SLG VD con parámetros antropométricos, hemodinámicos y funcionales del VI y VD, y análisis uni y multivariado incluyendo medidas funcionales

Tabla 1. Características basales de la población en estudio

	Total (n: 57)	Hombres (n: 32)	Mujeres (n: 25)	P
PAS mmHg	115,7±10,4	115,7±10,5	116±10,5	0,9
PAD mmHg	72,0±10,1	71,4±10,7	73,3±8,9	0,5
Peso (kg)	69,5±12,1	73,8±10,8	59,9±10,1	0,001
Talla (cm)	172,9±8,6	175,8±5,5	164±9,4	0,001
ASC	1,78±0,2	1,85±0,14	1,6±0,18	0,001
DDVI (mm)	47,4±3,3	48,5±2,8	45,1±2,9	0,003
DSVI (mm)	27,2±3,0	28,1±2,6	25,2±2,9	0,002
SIV (mm)	7,7±1,0	7,9±1,1	7,1±0,8	0,03
PP (mm)	7,3±0,8	7,5±0,8	6,8±0,6	0,03
MasaVI (g/m ²)	61,0±12,4	62,2±13	58±9,9	0,03
AAI (cm ²)	15,0±1,8	15,6±1,3	13,5±2	0,01
FEVI (%)	62,0±5,5	62,0±5,5	61,9±5,8	0,9
Onda S basal VI (m/s)	0,15±0,04	0,15±0,04	0,14±0,04	0,48
Vol. sistólico (ml)	74,4±12,5	77,8±10,4	70,9±15,2	0,02
DVD base (mm)	33,1±4,4	34,8±4	29,2±2,2	0,001
DVD medio (mm)	29,9±4,8	31±18	29,5±3,9	0,001
Onda S basal VD (m/s)	0,18±0,03	0,18±0,03	0,18±0,02	0,15
TAPSE (mm)	22,2±2,6	22,6±2,5	21,7±2,4	0,3
AAD (cm ²)	14,1±1,5	14±1,4	13,9±1,6	0,3

AAI: área de aurícula izquierda; AAD: área de aurícula derecha; ASC: área superficie corporal; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; DVD: diámetro del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Onda S basal VI: medición de onda S por Doppler tisular en sector basal del ventrículo izquierdo (promedio del septum y pared lateral); Onda S basal VD: medición de onda S por Doppler tisular en sector basal lateral del ventrículo derecho; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: pared posterior; Relación onda E/E: es la relación de onda E a nivel del plano del anillo mitral medida por Doppler pulsado y la onda E a nivel del anillo medido por Doppler tisular; SIV: septum interventricular; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo mediante modo M.

del VI y VD. Los valores de SLG VI y VD se compararon con otras medidas de referencia internacional mediante test de t para una muestra. Los datos se expresan en diferencias de medias e IC95%. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v20 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos). Dados los antecedentes del equipo respecto a la relación entre la FEVI y el *strain* longitudinal apical⁽⁴⁰⁾, como forma de análisis *post-hoc* analizamos la correlación entre la FEVI y la onda S del Doppler tisular, y la correlación de esta última con el *strain* longitudinal regional apical de 4 cámaras.

Resultados

Se incluyó un total de 57 sujetos, de los cuales 25 (43,8%) eran mujeres. La edad fue de $35,6 \pm 9,9$

años. En la tabla 1 se indican las características demográficas, antropométricas, hemodinámicas y ecocardiográficas (anatómicas y funcionales) de esta población. Los hombres presentaron medidas antropométricas y anatómicas ecocardiográficas estadísticamente más altas que las mujeres; por el contrario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la FEVI, onda S del Doppler tisular del VI y VD y la excursión sistólica del plano de anillo tricuspídeo (TAPSE). Los valores de SLG y regional del VI y VD se exponen en la tabla 2. Se analizaron 645 de los 684 segmentos pautados del *strain* longitudinal del VI y 314 de los 342 del VD. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la media de los valores de *strain* regional y global del VI y VD entre sexos. En cuanto a la distribución de los valores a nivel regional del VI, tanto en 2 como en 4 cámaras se registra un mismo patrón de distribu-

Tabla 2. Valores de *strain* regional y global del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho de la población en estudio, y comparación entre ambos sexos.

	Total (n: 57)	Hombres (n: 32)	Mujeres (n: 25)	P
SLG 4C base (%)	-19,2±1,5	-19,8±1,9	-19,0±1	0,09
SLG 4C medio (%)	-16,5±1,5	-15,5±2,1	-16,8±1,5	0,08
SLG 4C ápex (%)	-19,9±2,7	-20,3±2,9	-19,6±2	0,38
SLG global 4C (%)	-18,5±1,1	-19,2±1,2	-18,3±1,3	0,8
SLG 2c base (%)	-22,3±3,4	-22,6±2,9	-21,5±4,1	0,5
SLG 2c medio (%)	-19,1±2,8	-18,9±2,8	-19,6±3,2	0,4
SLG 2c ápex (%)	-22,8±3,6	-23,1±3,8	-22,1±3,1	0,4
SLG 2C global (%)	-21,4±2,8	-21,5±2,9	-21,2±5,2	0,8
SLG total VI (%)	-19,8±1,7	-19,9±1,9	-19,5±1,4	0,49
SLG total VD (%)	-20,9±2,5	-20,2±1,7	-22,3±3,3	0,35

SLG 4 C: *strain* longitudinal regional promedio entre el sector lateral y septal (en tres niveles: basal, medio y apical); SLG 2 C: *strain* longitudinal regional promedio entre el sector anterior e inferior (en tres niveles: basal, medio y apical); SLG global 4 C: *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo en enfoque 4 cámaras (promedio de los seis segmentos); SLG global 2 C: *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo en enfoque 2 cámaras (promedio de los seis segmentos); SLG total VI: *strain* longitudinal global promedio de los 12 segmentos del ventrículo izquierdo; SLG total VD: *strain* longitudinal global promedio de los seis segmentos del ventrículo derecho.

Tabla 3. Análisis univariado entre SLGVI y parámetros de función sistólica del ventrículo izquierdo, medidas antropométricas y hemodinámicas.

Variable	Coefficiente B	R	P
PAS	-0,08	-0,46	0,001
PAD	-0,087	-0,49	0,000
Peso	-0,001	-0,009	0,9
Talla	-0,055	-0,26	0,065
ASC	-0,92	-0,01	0,4
FEVI	-0,16	-0,49	0,000
Onda S DT	-0,021	-0,84	0,000
Vol. sistólico	-0,04	-0,75	0,001

Tabla 4. Análisis de regresión multivariado de variables predictoras de SLGVI. Se incluyeron aquellas variables cuyo análisis univariado mostró $p \leq 0,1$.

Variable	Coefficiente B	R	r ²	P
PAD	-0,087	-0,49	0,24	0,001
Vol. sistólico	-0,071	-0,68	0,46	0,000
Onda S DT	-0,011	-0,71	0,5	0,000

ción del *strain* longitudinal regional, con el valor más negativo a nivel del ápex, luego la base y el valor menos negativo en nivel medio, explicado por la orientación helicoidal de las fibras miocárdicas. También se evidencia que el valor del SLG y regional del VI de 2 cámaras es más negativo (mayor deformación) que el encontrado en el SLG y regional del VI de 4 cámaras. La correlación entre el SLGVI con otras medidas funcionales ventriculares y medidas antropométricas se muestra en las tablas 3 y 4. En el análisis univariado se comprobó una fuerte correlación estadística entre el SLGVI y el pico de onda S del Doppler tisular ($R: -0,84; p < 0,001$), el volumen sistólico ($R: 0,75; p: 0,001$), y débil con la FEVI ($R: -0,49; p: 0,001$), PA diastólica (PAD) ($R: -0,46; p: 0,001$) y PA sistólica (PAS) ($R: -0,49; p < 0,001$). En análisis multivariado los únicos predictores del SLGVI fueron la onda S del Doppler tisular ($B = -0,011; p < 0,001$), volumen sistólico ($B = -0,071; p < 0,001$) y PAD ($B = -0,087; p = 0,001$) (figura 2). La correlación entre el SLGVD con medidas antropométricas y funcionales del VD se muestra en las tablas 5 y 6. En el análisis multivariado el único predictor resultó ser la onda S del Doppler tisular ($R: -0,88, r^2: 0,44; p: 0,001$). Al comparar estos valores con datos internacionales⁽²⁵⁾ vemos que nuestro valor de media de SLGVI fue de $-19,8\% \pm 1,7\%$, mientras que el de la población española fue de $-19,84\% \pm 2,9\%$, con diferencia de medias de $0,04$ (IC95%: $-0,51, -0,52; p: 0,98$), marcando una sorprendente similitud en cuanto a valores de referencia (figura 3). En referencia al SLGVD, se comparó con una población estadounidense de referencia⁽²⁷⁾ y encontramos que la media fue de $-20,9\% \pm 2,5\%$ versus $-20,4 \pm 3,2\%$ en esta última. Las diferencias de medias fue para el VD (%): $-0,5$ (95%IC $-1,2 - 0,17; p: 0,13$) (figura 4).

Discusión

Los hallazgos del presente trabajo son el resultado de un trabajo metódico utilizando una técnica innovadora, sin experiencia en el medio y con escasa bibliografía internacional. Consideramos que se trata de una propuesta original para la región que aporta valores de referencia nacionales para el SLGVI y SLGVD. Discutiremos los resultados en base a los objetivos propuestos.

Valores de referencia de la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo y derecho

Si bien existen varios tipos de deformación miocárdica, longitudinal, radial y circunferencial, hay consenso en cuanto a que el parámetro de mayor aplicabilidad clínica y proyección es el SLG⁽¹⁹⁾, por lo que

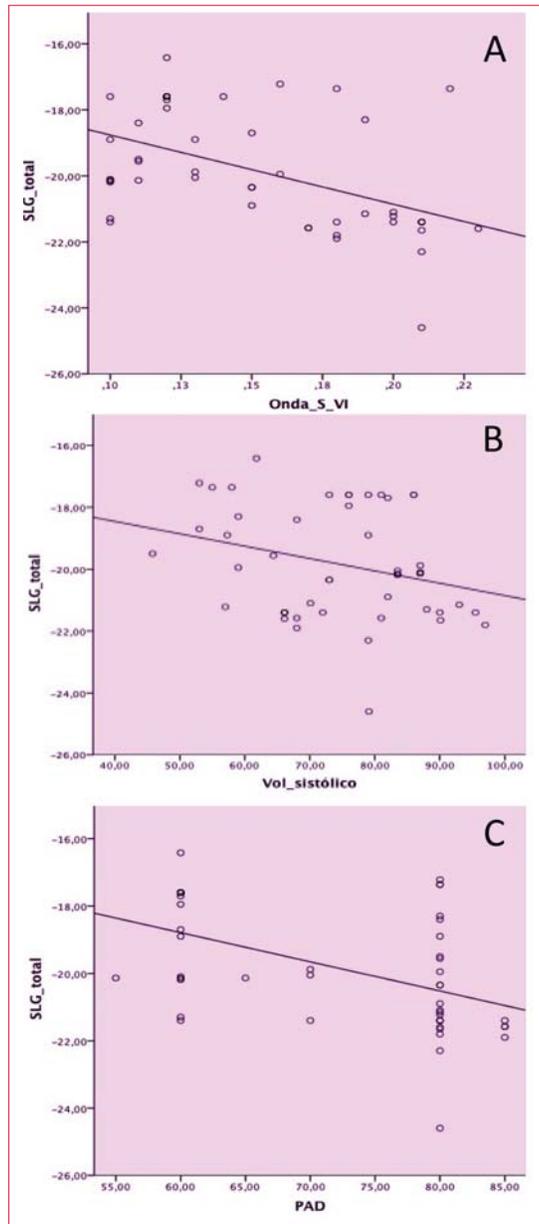


Figura 2. Correlación entre SLG total y variables significativas luego del análisis multivariado, analizado mediante gráficos de dispersión. A) Variable dependiente: SLG VI (%); variable predictora: onda S DT (m/s); valor de r^2 de $-0,5$. B) Variable dependiente: SLG VI (%); variable predictora: volumen sistólico (ml); valor del r^2 $-0,46$. C) Variable dependiente: SLG VI (%); variable predictora: PAD (mmHg); valor de r^2 $-0,24$.

centramos la investigación en este. Según la guía de ecocardiografía actual es necesaria la búsqueda de consenso sobre los valores de SLG y los laboratorios deberían establecer valores propios de normalidad. En el caso del VVI la evidencia es escasa, y los métodos heterogéneos midiendo SLG a nivel del subepicardio o del subendocardio no contemplan la medición del *strain* en los 17 segmentos del VI. Trabajos previos en población normal utilizan cohortes de

Tabla 5. Análisis univariado entre SLGVD y parámetros de función sistólica del ventrículo derecho, medidas antropométricas y hemodinámicas.

Variable	Coefficiente B	R	P
PAS	-0,004	0,17	0,91
PAD	0,01	0,06	0,65
PESO	0,039	0,19	0,19
TALLA	0,122	0,419	0,003
ASC	2,2	0,176	0,28
TAPSE	-0,13	0,145	0,319
ONDA S DT	-2,3	0,34	0,016

Tabla 6. Análisis de regresión multivariado de variable predictora de SLGVD. Se incluyeron aquellas variables cuyo análisis univariado mostró $p \leq 0,1$.

Variable	Coefficiente B	R	r ²	P
Onda S DT	-0,018	0,88	0,44	0,001

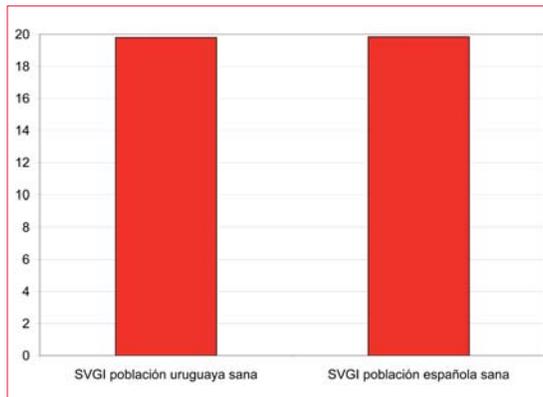


Figura 3. Comparación de medias del SLGVI (en valores absolutos) entre nuestra población de estudio y la publicada en una población española.

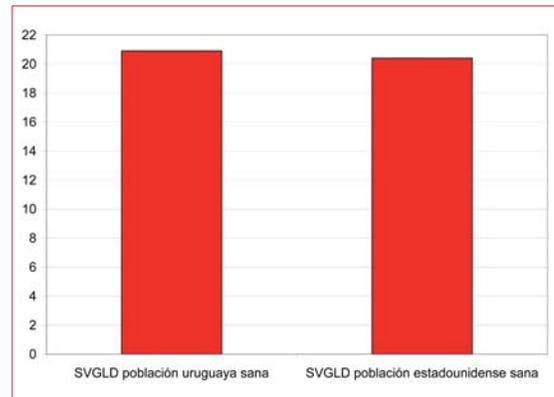


Figura 4. Comparación de medias del SLGVD (en valores absolutos) entre nuestra población de estudio y la publicada en una población estadounidense.

pacientes remitidos por indicación clínica a realizarse examen ecocardiográfico, incluyendo aquellos que resultaran normales; sin embargo, las recomendaciones de valores de referencia ecocardiográficos deberían obtenerse a partir de una muestra aleatoria de voluntarios sanos. Existe solamente un trabajo para el VI y el VD que tome en cuenta todos los segmentos ventriculares, que analice solamente el subendocardio y que la cohorte sean voluntarios sanos reclutados para este estudio⁽²⁷⁾. Nuestra muestra fue obtenida de forma exigente en cuanto a criterios de inclusión con el objetivo de incluir a personas sanas, evitando sesgos en los valores.

El valor obtenido de SLGVI (-19,8% ± 1,7%) es comparable con el referido en el metaanálisis más importante publicado⁽²⁰⁾, sobre un total de 24 estudios con casi 2.600 pacientes, cuya media fue de -19,7% ± 2,1%. Debemos recordar que este análisis incluye una población heterogénea y utiliza diferentes modo y forma de medición del *strain*. Sin embargo, cuando comparamos los datos con un trabajo con igual metodología al nuestro⁽³⁵⁾, encontramos también similitudes sorprendentes. El valor de media de SLG en nuestra población, por VVI, es, en consecuencia, comparable al de la literatura, generando confiabilidad en el resultado.

En cuanto a la distribución de los valores a nivel regional del VI, tanto en 2 como en 4 cámaras se destaca un mismo patrón de distribución del SLG regional, donde el valor más negativo está a nivel del ápex, luego la base y el valor menos negativo en el medio. También evidenciamos que el valor del SLG y regional del VI de 2 cámaras es más negativo (mayor deformación) que el encontrado en el SLG y regional del VI de 4 cámaras. Con el SLGVD sucedió lo mismo en cuanto a comparabilidad⁽²⁷⁾.

Efecto demográfico en la deformación miocárdica

Si bien hasta hace cinco años el efecto de la edad en la deformación era un tema debatido, actualmente se acepta que no hay efecto significativo de la edad sobre los valores normales del SLG^(20,21). Nuestra cohorte no nos permite valorar esta hipótesis por el estrecho rango de edades.

Lo que sí es un tema de debate actual, con evidencias contrapuestas, es el efecto del sexo en la deformación miocárdica longitudinal del VI. Hay trabajos que lo niegan^(20,22,32), y otros que señalan que las mujeres tienen un SLG entre 1%-2% más negativo que los hombres^(21,33), encontrando esta discrepancia en la escasa información que existe para el VD^(27,34,35). En nuestra serie tampoco encontramos diferencias por sexo en SLGVI y SLGVD.

Efecto de las medidas antropométricas y factores hemodinámicos en la determinación del SLG

Si bien en estudios importantes sobre valores de referencia para adultos sanos del SLGVI estos factores no demostraron ser predictores determinantes^(21,27,33), el metaanálisis de Yingchoncharoen⁽²⁰⁾ mostró una asociación de la PAS con el SLGVI como único factor determinante del mismo, no encontrándose que los valores antropométricos estén asociados.

A nivel del SLGVD ninguno de los factores hemodinámicos y antropométricos ha demostrado tener capacidad de predicción de la deformación miocárdica del VD⁽²⁷⁻³⁵⁾.

Nuestros hallazgos tampoco muestran que los valores antropométricos sean factores determinantes del SLG del VI y VD en una población sana. En cuanto a los factores hemodinámicos como determinantes del SLGVD, no hubo factores de predicción, pero a nivel del SLGVI la PAD fue el único factor determinante, con un r^2 de 0,24, significando que solamente un cuarto del SLGVI depende de esta variable. Esta vinculación de la PAD con el SLGVI no está referida en la literatura. ¿Por qué este parámetro hemodinámico de la diástole podría influir sobre un

parámetro tan sensible de la función sistólica del VI como el SLG? Analizando la fisiología del ciclo cardíaco desde el punto de vista del bucle presión-volumen y su correlación con las curvas de presión aórtica, vemos que la PAD corresponde al inicio del período eyectivo sistólico, fase en la cual el ventrículo se ve independizado de otras condiciones de carga; por lo tanto, modificaciones de la PAD podrían determinar cambios en la función sistólica precoz.

Con respecto al análisis de correlación entre el *strain* y la PA, remarcamos que a diferencia del *strain* longitudinal sistólico, el *strain rate* es el índice que es menos dependiente de las condiciones de carga, índice no estimado en este trabajo y que debería ser incluido en futuras investigaciones.

Parámetros ecocardiográficos de función ventricular sistólica como predictores determinante del strain longitudinal global

En la evaluación de la función sistólica del VI el uso de nuevas técnicas ecocardiográficas ha demostrado que el SLG es un buen predictor de disfunción sistólica precoz, aunque su correlación con la FEVI medida por ecocardiograma bidimensional es débil^(36,37), dado que enfocan aspectos diferentes, uno es índice de función de cámara y el otro de fibra.

Recientemente, publicamos⁽³⁰⁾ que en una población sana utilizando VVI había una débil correlación entre la FEVI y el SLGVI, y que el único predictor de FEVI resultó ser el SLG regional apical de 4 cámaras, proponiéndolo, en el escenario de FEVI normal, como única medida de *strain* por su capacidad predictiva y fácil acceso. Profundizando en el análisis del valor del *strain* con la función sistólica, corroboramos los hallazgos previos entre el SLGVI y la FEVI⁽³⁰⁾, destacando que del análisis de regresión multivariado, tanto la onda S del Doppler tisular como el volumen sistólico del VI presentaron capacidad de predicción estadísticamente significativa con el SLGVI, marcándose que por cada disminución de 0,01 m/s del valor del Doppler tisular el SLG se reduce 0,011 (0,071%). Si analizamos el valor estadístico de estos hallazgos (en base al análisis del r^2) vemos que hay una dependencia entre el SLGVI y estos valores en el entorno de 50%, marcando una asociación estadísticamente fuerte. Dado que el DT y el *strain* tienen su fortaleza en el escenario de etapas precoces de la disfunción sistólica, no llama la atención la asociación encontrada.

En cuanto al VD no hay datos de la literatura respecto a predictores de función sistólica por este método. En tal sentido, los resultados fueron innovadores dado que evidenciaron la capacidad predictora del Doppler tisular del VD y del ESAT, con el SLGVD, demostrando el análisis de regresión multivariado que

el único factor estadísticamente significativo fue la onda S del Doppler tisular; cada disminución de 0,01 m/s del valor del Doppler tisular, el SLG se reduce 0,018% (o sea, se hace menos negativo), y dado el valor del r^2 vemos una asociación de dependencia estadística de aproximadamente 50. Si analizamos los valores de SLGVI y VD con el Doppler tisular de cada ventrículo vemos que hubo paralelismo entre ambos, con una importante correlación entre el SLG y el Doppler tisular. Esta es una hipótesis motivadora para seguir profundizando en el tema, marcando su aplicabilidad en un grupo importante de pacientes para la detección precoz de la disfunción sistólica.

Limitaciones

- La población estudiada tiene un estrecho rango etario.
- La muestra es de conveniencia y no obtenida en forma aleatoria.
- Los resultados se limitan al método VVI y de acuerdo al método de obtención explicado. No es generalizable a otras modalidades de *speckle tracking*.
- El tamaño muestral es aceptable para una precisión de 90% en el resultado obtenido, aunque el n es pequeño y de un único centro.

Conclusiones

Se evaluó la deformación normal del miocardio en una cohorte de voluntarios sanos por método de *strain* (VVI), valores de SLG y regional del VI y VD como lo exigen las recomendaciones actuales.

Se presentan valores de normalidad de SLG de VI y VD para una población sana uruguaya y se compara con la evidencia internacional, no encontrando diferencias significativas en cuanto a la media de SLG del VI y VD.

Se demuestra la capacidad de predicción sobre el SLGVI de la PAD, el pico de onda S del Doppler tisular del VI y el volumen sistólico y del Doppler tisular del VD sobre el SLGVD. Estos hallazgos ayudan a complementar la información que nos brinda el *strain* y permite abrir futuras líneas de investigación.

Bibliografía

1. **Torrent-Guasp F.** La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol* 1980;33:265-87.
2. **Torrent-Guasp F.** Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51:91-102.
3. **Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente CD, Ballester-Rodés M, Carreras-Costa F, Flotats**

- A. Las razones de la estructura y mecánica del corazón. *Rev Lat Cardiol* 2000; 21:159-67.
4. **Torrent-Guasp F.** La mecánica ventricular. *Rev Lat Cardiol* 2001;22:48-55.
5. **Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komedá M, Carreras-Costa F, Flotats A, et al.** Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:191-201.
6. **Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrió I, et al.** Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:389-92.
7. **Poveda F, Gil D, Martín E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F.** Estudio tractográfico de la anatomía helicoidal del miocardio ventricular mediante resonancia magnética por tensor de difusión. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:782-90.
8. **Blessberger H, Binder T.** Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716-22.
9. **Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, et al.** Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:539-51.
10. **Brown J, Jelkins C, Marwick TH.** Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 2009; 157:1:102e1-e5.
11. **Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P.** Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:479-91.?
12. **Marwick TH.** Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-27.
13. **Perry R, De Pasquale CG, Chew DP, Joseph MX.** Assessment of early diastolic left ventricular function by two-dimensional echocardiographic speckle tracking. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:791-5.
14. **Cianciulli T, Prieto O(H), Desseno A, Stefano P.** Deformación miocárdica. En: Cianculli T, Prezioso H, Lax L. Nuevas técnicas en ecocardiografía. Bs As: Journal; 2011. p 15-49.
15. **Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, et al.** Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007; 24:723-31.
16. **Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D.** Congestive heart failure in sub-

- jects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948–55.
17. **Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al.** Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30:71–83.
 18. **Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al.** Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167–205.
 19. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39e14.
 20. **Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH.** Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185-91.
 21. **Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al.** Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:651-8.
 22. **Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L.** Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a large cohort of normal probands. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:515–26.
 23. **Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al.** Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:80–4.
 24. **Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D’Hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al.** Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J.* 2008;29:2014-23.
 25. **Rodríguez-Bailón I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velarde R, Teresa-Galván E.** Deformación ventricular izquierda en ecocardiografía bidimensional: valores y tiempos en sujetos normales. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1195-9.
 26. **Carasso S, Biaggi P, Rakowski H, Mutlak D, Lessick J, Aronson D, et al.** Velocity Vector Imaging: standard tissue-tracking results acquired in normals. The VVI-STRAIN Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:543-52.
 27. **Fine NM, Shah AA, Han I-Y, Yu Y, Hsiao J-f, Koshino Y, et al.** Left and right ventricular strain and strain rate measurement in normal adults using velocity vector imaging: an assessment of reference values and intersystem agreement. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:571–80.
 28. **Du Bois D, Du Bois EF.** Clinical calorimetry. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic)* 1916;17:863–71.
 29. **Parma G, Florio L.** Factibilidad y reproducibilidad intra e interobservador de strain longitudinal global por método Vector Velocity Imaging en una población adulta. *Rev Urug Cardiol* 2013; 28Suppl 1: 2-73.
 30. **Parma G, Florio L, Dayan V, Martínez F, Lluberás N, Lluberás R.** Strain longitudinal apical 4 cámaras por vector velocity imaging: prometedora predictor de fracción de eyección de ventrículo izquierdo en sujetos sanos. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:351–2.
 31. **Sunderman FW Jr.** Current concepts of “normal values”, “reference values”, and “discrimination values”, in clinical chemistry. *Clin Chem* 1975;21:1873–7.
 32. **Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AM, Barends M, vanDijk A, Feuth T, De Korte C, et al.** Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24:625–36.
 33. **Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al.** Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:176–83.
 34. **Weidemann F, Eyskens B, Jamal F, Mertens L, Kowalski M, D’Hooge J, et al.** Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:20–8.
 35. **Kutty S, Deatsman SL, Nugent ML, Russell D, Frommelt PC.** Assessment of regional right ventricular velocities, strain, and displacement in normal children using velocity vector imaging. *Echocardiography* 2008; 25:294–307.
 36. **Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al.** Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012;76:2623–32.
 37. **Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S.** A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J* 2012;76:1550–5.

Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en funcionarios de una institución bancaria del Uruguay

Mags. Estela Skapino¹, Ramón Alvarez Vaz²

Resumen

Introducción: las enfermedades crónicas no transmisibles, fundamentalmente la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el cáncer y las enfermedades respiratorias, son la primera causa de muerte en los países desarrollados y el Uruguay no escapa a esta realidad. El 30% de esas muertes se produce antes de los 60 años. Las discapacidades generadas por estas enfermedades tienen un alto impacto social y también económico. Los principales factores de riesgo conductuales para el desarrollo de estas enfermedades se relacionan con los estilos de vida: alimentación inadecuada, sedentarismo y consumo de alcohol y tabaco. Estas conductas llevan a desarrollar factores de riesgo metabólicos: obesidad, dislipemias, hipertensión arterial y prediabetes. Estos factores de riesgo pueden ser modificados, pudiéndose así prevenir las propias enfermedades no transmisibles. El lugar de trabajo está reconocido mundialmente como un marco adecuado para la promoción de salud.

Objetivo: conocer la prevalencia de factores de riesgo conductuales y metabólicos en funcionarios de una institución bancaria estatal del Uruguay.

Metodología: estudio descriptivo, de corte transversal, sobre una muestra probabilística de los funcionarios de una institución bancaria. Se aplicó cuestionario y se realizó antropometría. Para estudiar la asociación de los factores de riesgo se usaron tablas de contingencia y modelos de regresión logística.

Resultados: se encuestaron 136 funcionarios. La distribución por sexo fue pareja, la edad promedio fue de 48 años. El 16% refirió fumar actualmente; 58% beber alcohol en forma semanal; 85% consumir fruta y verdura por debajo de las recomendaciones, y 46% no realizar actividad física. El 63% presentó sobrepeso u obesidad; 30% declaró ser hipertenso; 33% tener una dislipemia, y 12% presentar prediabetes. La obesidad abdominal se asoció con mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial y prediabetes. El tabaquismo y la inactividad física son menos frecuentes en esta población que en poblaciones similares en otros países de la región, sin embargo los factores de riesgo metabólicos tienen casi la misma prevalencia.

Conclusiones: si bien no se trata de una población representativa del país, se hizo una comparación con la situación nacional y en relación con la población adulta uruguaya se encontró una mayor prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, prediabetes, sedentarismo, consumo inadecuado de frutas y verduras y consumo de alcohol en forma semanal. A su vez, esta población presentó una prevalencia menor de tabaquismo, sobreagregado de sodio, consumo de alimentos que son una fuente de grasas trans e ingesta de bebidas azucaradas. Estos resultados representan un aporte para futuras intervenciones.

Palabras clave: PREVALENCIA
ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES
FACTORES DE RIESGO
ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

1. Escuela de Nutrición, UdelaR.

2. Unidad de Biometría, Instituto de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas y Administración. UdelaR.

Recibido Mar 15, 2016; aceptado Jul 27, 2016.

Prevalence of risk factors for chronic non communicable diseases in employees of a bank in Uruguay

Summary

Introduction: Non communicable diseases, mainly cardiovascular disease, diabetes, cancer and respiratory diseases are the leading cause of death in developed countries and Uruguay does not escape this reality. 30% of these deaths occur before age 60 years. Disability generated by these diseases have a high social and economic impact. The main behavioral risk factors for the development of these diseases are related to lifestyle: poor diet, sedentary lifestyle, alcohol consumption and smoking. These behaviors lead to developing metabolic risk factors: obesity, dyslipidemia, hypertension and prediabetes. These risk factors can be modified, preventing the non-communicable diseases development. The workplace is recognized worldwide as a framework for health promotion.

Objective: To make a situation diagnosis of the prevalence of behavioral and metabolic risk factors in employees of a state bank in Uruguay.

Methodology: Descriptive, cross-sectional study, based on a random sample of the bank employees. A survey and anthropometric measures were performed. To study the association of risk factors contingency tables and logistic regression models were used.

Results: 136 employees were surveyed. The gender distribution was similar, the average age was 48 years. 16% reported currently smoking, 58% drink alcohol weekly, 85% consume fruits and vegetables below the recommendations and 46% did not do physical activity. 63% had overweight or were obese, 30% reported hypertension, 33% high cholesterol and 12% prediabetes. Abdominal obesity was associated with increased risk of developing high blood pressure and prediabetes. Smoking and physical inactivity behave better in this population than in similar populations of other countries in the region, however the metabolic risk factors have almost the same prevalence.

Conclusions: Even if not representative of the whole country, compared to the adult Uruguayan population this population has a higher prevalence of obesity, hypertension, hypercholesterolemia, prediabetes, sedentary lifestyle, inadequate intake of fruits and vegetables and alcohol consumption on a weekly basis. In turn, presented lower prevalence of smoking, added sodium intake and consumption of foods that contain trans fats and sugary drinks. These results represent a contribution for future interventions.

Key words: PREVALENCE
CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES
RISK FACTORS
DESCRIPTIVE STUDIES

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), fundamentalmente las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas, son en la actualidad la primera causa de mortalidad a nivel mundial (63% de las muertes globales). Casi 40% de estas muertes se da entre los 30 y 70 años. En los países con bajos y medianos ingresos esto representa el 86% de las muertes prematuras⁽¹⁾. Los casos de discapacidad producidos por estas enfermedades están aumentando en todas las regiones del mundo; en los países con menores ingresos comienzan a aparecer en edades más tempranas, produciéndose discapacidades por períodos más prolongados previo a que sobrevenga la muerte⁽²⁾.

Los estilos de vida relacionados con la alimentación inadecuada⁽³⁻¹¹⁾, el sedentarismo⁽¹²⁻¹⁸⁾, el tabaco⁽¹⁹⁻²³⁾ y el consumo nocivo de alcohol^(10,24,25) son los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades. Estos factores pueden intervenir en forma directa o indirectamente, originando

otros factores de riesgo como son la obesidad, los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, la hipertensión arterial (HTA) o las dislipemias⁽²⁶⁾.

Los factores de riesgo relacionados al estilo de vida son pasibles de ser modificados, haciendo que estas patologías sean prevenibles, representando una disminución importante en el número de muertes prematuras.

Las ECNT tienen serias implicancias en el desarrollo macroeconómico de los países. En un documento publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con el Foro Económico Mundial⁽²⁷⁾, se sostiene que en un escenario en que se mantengan estáticos los niveles de intervención, y las cifras de ECNT continúen su ritmo de crecimiento, la pérdida acumulativa debido a estas patologías en los países con ingresos medios y bajos se estima que superará los U\$S 7 trillones en el período 2011-2025. Las discapacidades producidas por estas enfermedades incrementan sus necesidades asistenciales. Los costos constituyen más del 60%

Principales aportes

- El trabajo presenta los factores de riesgo de ECNT en trabajadores de una institución bancaria estatal uruguaya.
- No existen antecedentes a nivel nacional de datos en esta población de trabajadores.
- Permite detectar aquellos factores de riesgo que se encuentran presentes en una prevalencia superior o inferior a la existente en la población uruguaya adulta.
- Permite comparar la situación de estos trabajadores en relación a la presencia factores de riesgo de ECNT con la de trabajadores con actividad similar en otros países de la región.
- Los resultados podrían extrapolarse a otros empleados de oficinas del Estado en Uruguay.
- Los datos relevados representan un insumo para la instrumentación de medidas de promoción y prevención en salud.

en forma directa en lo que respecta a la atención médica, pero indirectamente los costos se multiplican si se considera el ausentismo laboral y las pensiones por invalidez, viudez y orfandad, llegando a afectar la estructura socioeconómica del país⁽²⁷⁾.

El capital más importante de una empresa lo constituyen los trabajadores. Los trabajadores más saludables tienen mejor disposición para el manejo del estrés, menor riesgo de accidentes, menor ausentismo y menor rotación de personal. Varias investigaciones han mostrado que cada dólar que se invierte en promoción de salud en el lugar de trabajo tiene un retorno de 3 a 15 dólares⁽²⁸⁾. La Organización Internacional del Trabajo (OIT) y la OMS reconocen el lugar de trabajo como un marco adecuado para la promoción de salud y así lo vienen manifestando en los encuentros que mantienen desde 1950⁽²⁷⁾. En nuestro país existe una limitada información en relación con los estilos de vida de los trabajadores uruguayos, sobre todo en lo que tiene que ver con los factores de riesgo de ECNT.

En relación con las causas de mortalidad, Uruguay reproduce un modelo similar a la mayor parte de los países desarrollados y en vías de desarrollo.

A fines del siglo XIX el 40% de las muertes se registraba en menores de 5 años. En esa época las enfermedades transmisibles representaban el 40% de las muertes, las enfermedades cardiovasculares el 10% y los tumores malignos el 5%⁽²⁹⁾. A partir de 1915 la mortalidad por causa infecciosa comienza a reducirse en forma sostenida. Actualmente las muertes en menores de 5 años son inferiores a 4% y a nivel global las muertes por enfermedades infecciosas representan 2%. Sin embargo, se ha dado un

crecimiento sostenido de las muertes por enfermedades cardiovasculares (33,8%) y por tumores malignos (22,6%), siendo estas patologías la primera y segunda causa de muerte respectivamente en forma estable desde 1975. Las ECNT son responsables del 70% de las defunciones⁽²⁹⁾.

En el año 2009 se publicó en Uruguay la Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles⁽²⁹⁾ realizada en una muestra representativa de la población urbana adulta de todo el país utilizando la estrategia STEPS desarrollada por la OMS. Se destacan de la misma los siguientes resultados: 33% de los encuestados eran fumadores diarios, 32% bebía alcohol en forma semanal, 85% consumía frutas y verduras por debajo de la recomendación de cinco porciones diarias, 46% no consumía pescado ni una vez a la semana y 29% agregaba sal a las comidas preparadas.

El presente estudio se propuso realizar un diagnóstico de situación en relación con la prevalencia de estos factores de riesgo de ECNT entre los trabajadores de una institución bancaria estatal del Uruguay. La misma cuenta con una clínica médica para la atención de sus funcionarios que en los últimos años ha apostado en gran medida a la medicina preventiva.

Material y método

Tipo de estudio. Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal en el que se trabajó con una muestra probabilística. La población en estudio fue la de los funcionarios bancarios. Se utilizó como marco muestral la lista de empleados proporcionada por el departamento de recursos humanos de la institución. Se utilizó un muestreo aleatorio sistemático, habiendo previamente ordenado el marco muestral por sexo, edad y cargo desempeñado, con una tasa de muestreo de 50%, es decir que se muestrearán uno de cada dos funcionarios.

Método de recolección de datos. La encuesta fue realizada por licenciados en Nutrición en forma personal a aquellos funcionarios que resultaron seleccionados y dieron su consentimiento para la misma. Se los encuestó en el espacio donde desarrollan su tarea, buscando un lugar apartado para realizar las medidas antropométricas. Estas se realizaron utilizando balanza portátil (SECA modelo 841) para determinar el peso, estadiómetro portátil (SECA) para determinar la talla y cinta métrica inextensible (SECA) para determinar la medida de la cintura.

De los 300 funcionarios que trabajan en forma permanente en la sucursal de Montevideo (se exclu-

yeron los funcionarios pasantes) quedaron seleccionados 147. De estos, respondieron a la encuesta 136 funcionarios. Los 11 restantes no se encontraban en la institución en el período de la encuesta (ya sea por licencia anual reglamentaria o por licencia por enfermedad).

Los 136 finalmente relevados constituyen el 93% de la muestra. Se analizaron los 11 funcionarios (7%) que no se encuestaron para ver si podrían representar un sesgo de selección, lo que implicaría hacer un proceso de calibrado de los datos⁽³⁰⁾. El análisis hecho mostró que la distribución por sexo, edad y cargo desempeñado de la muestra relevada no difiere de la distribución original.

Datos recolectados. Sociodemográficos: sexo, edad, estado civil, nivel educativo, horario de trabajo, realización de almuerzo en horario de trabajo. Factores de riesgo comportamentales: tabaquismo, alimentación inadecuada, sedentarismo, y consumo de alcohol. Factores de riesgo metabólicos: presencia de obesidad medida por índice de masa corporal (IMC) y por circunferencia de cintura (CC) y declaración de antecedentes personales de HTA, dislipemia y trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono (prediabetes/diabetes).

Los criterios para considerar presencia de factores de riesgo comportamentales fueron: tabaquismo actual y anterior (al menos seis meses en cesación); consumo de alcohol mayor a 2 medidas diarias (cada medida corresponde a 15 g de etanol); consumo de frutas y verduras menor a 5 porciones/día, consumo de alimentos elevados grasas trans mayor a 2 veces en la semana; consumo de comidas no caseras (fuente de grasa saturada y trans) mayor a 2 veces/semana; consumo de bebidas azucaradas mayor a 2 veces/semana; consumo de pescado menor a 1 vez/semana; sobreagregado de sodio (a la comida ya preparada), horas sentado en el día mayor o igual a 6; actividad física moderada menor a 150 minutos semanales o intensa menor a 75 minutos a la semana.

Los criterios para considerar presencia de factores de riesgo metabólicos fueron sobrepeso: IMC mayor o igual a 25 kg/m² y menor a 30 kg/m²; obesidad: IMC igual o mayor a 30 kg/m²; obesidad central: CC mayor a 88 cm en la mujer y mayor a 102 cm en el hombre; autorreporte de antecedentes personales de HTA, hipercolesterolemia y prediabetes de acuerdo a la declaración del funcionario, según lo establecido por el médico tratante.

Se hizo análisis exploratorio de datos para detectar valores anómalos (*outliers*) en las variables antropométricas mediante análisis univariado y bivariado, lo que permitió luego obtener medidas de resumen de las variables en forma global por sexo.

Luego, para los análisis de asociación, se usaron tablas de contingencias con sus respectivas pruebas exactas de Fisher para tablas de 2*2 y pruebas chi cuadrado para las restantes⁽³¹⁾. Los factores de riesgo metabólicos, que son a su vez patologías (HTA, hipercolesterolemia, prediabetes), fueron regresados con los factores de riesgo comportamentales, ajustados por sexo y obesidad (IMC y CC) a través de modelos de regresión logística binaria bivariados⁽³²⁻³⁴⁾. Para el análisis ajustado se tomaron en cuenta las variables que se consideran explicativas en los modelos de regresión univariados y que tuvieron un valor $p < 0,20$. Para este último análisis ajustado se reagruparon algunas categorías: consumo de alcohol: Sí (1 a 7 veces en la semana), No (menos a una vez a la semana); actividad física: Sí (150 minutos de actividad física moderada o más de 75 minutos de actividad física intensa o más a la semana), No (menos de 150 minutos de actividad física moderada o menos de 75 minutos de actividad física intensa a la semana).

Resultados

La distribución de la población por sexo fue pareja: 51% hombres, 49% mujeres. La edad promedio fue de 48 años, con un mínimo de 21 y un máximo de 60. La mayoría estaban casados o viviendo en pareja (70%) y más del 60% cursaron estudios terciarios (completos o incompletos). La mayor parte de los funcionarios se desempeñaban en cargos administrativos (casi 65%) y trabajaban en promedio 7 horas diarias. En la tabla 1 se puede apreciar el resto de las características sociodemográficas de la población.

La prevalencia de los factores de riesgo conductuales se puede observar en la tabla 2. El tabaquismo estuvo presente en 16% de los funcionarios, sin embargo se observó un elevado porcentaje de funcionarios que fumaron en el pasado (46%). El 26% abandonó el tabaco en los cinco años previos a la investigación. Se encontró diferencia significativa por sexo en el consumo de alcohol en forma semanal. Los hombres consumían casi el doble de alcohol que las mujeres en la frecuencia de 1 a 7 veces en la semana. Algo similar se observó con el consumo de bebidas azucaradas. Los hombres casi duplicaban su consumo en relación con las mujeres, en este caso con una frecuencia superior a las dos veces semanales. Solo el 15% de la población estudiada refirió consumir las porciones de frutas y verduras de acuerdo a las recomendaciones, no habiendo diferencias entre ambos sexos. La mitad de los funcionarios consumía en promedio 1,2 porciones de frutas al día y 1,1 de verduras. La media de consumo

Tabla 1. Características sociodemográficas de los funcionarios bancarios según sexo

Variable	% hombres (N=67)	% mujeres (N=69)	% total (N=136)
Estado civil			
Soltero	11,6	20,9	16,2
Casado/en pareja	78,2	59,7	70,1
Divorciado/separado	10,1	17,9	14
Viudo	0	1,5	0,7
Nivel educativo			
Primaria/secundaria incompleta	16,3	6	11,7
Secundaria/UTU completa	34,8	19,4	27,2
Terciaria incompleta	30,4	41,8	36
Terciaria completa	17,4	32,8	25
Area de desempeño			
Servicios	8,7	0	4,4
Administrativos	66,6	62,7	64,7
Técnico profesional	10,1	22,4	16,2
Gerencial	13	17,9	15,4

diario de fruta y verdura fue de 2,6 porciones. El sobreagregado de sal a las comidas ya preparadas fue mayor en los hombres (10%) que en las mujeres (3%). En relación con el sedentarismo se pudo apreciar que 71% de la población pasaba más de seis horas sentado fuera del horario de trabajo, siendo este porcentaje mayor en mujeres (79%) que en hombres (64%). Casi la mitad de los hombres (46%) realizaba semanalmente actividad física en los tiempos recomendados, mientras que esto se apreció solo en 30% de las mujeres.

En relación con los factores de riesgo metabólicos (tabla 3) se observó que casi 37% de los funcionarios presentó un estado nutricional normal; sin embargo, se observó una diferencia significativa por sexo en la presencia de sobrepeso y obesidad, siendo mayor en hombres que en mujeres (71% vs 55%). La presencia de HTA y de hipercolesterolemia fue superior en los hombres; sin embargo, la prediabetes se observó en mayor proporción en las mujeres.

Solamente cuatro funcionarios (3%) de los encuestados no presentó ningún factor de riesgo para el desarrollo de ECNT. Entre los que tenían dos factores de riesgo (29%) los que predominaron fueron el bajo consumo de fruta y verdura y el bajo nivel de actividad física. Entre los que presentaron tres factores de riesgo (27%) las combinaciones que se dieron en forma más frecuente fueron las dos mencio-

nadas más la presencia de obesidad o hipercolesterolemia.

El sobrepeso y la obesidad en sí mismos y sobre todo la obesidad central (CC aumentada), más allá de tener un impacto sobre las ECNT en forma directa como factor de riesgo independiente, lo tienen en forma muy importante sobre los otros factores de riesgo metabólicos: la HTA, la hipercolesterolemia y la prediabetes⁽³⁵⁾. La tabla 4 muestra la regresión de estos factores de riesgo metabólicos que son a su vez patologías en relación con el sexo, la obesidad y los factores de riesgo conductuales.

El modelo aplicado permitió encontrar una asociación entre la CC aumentada y el desarrollo de HTA y prediabetes. Por cada centímetro que aumentó la cintura por encima de los valores normales, aumentó 5% el riesgo de desarrollar ambas patologías.

Discusión

La población estudiada reveló una alta prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de ECNT. La presencia de factores de riesgo conductuales, tanto en su distribución por sexo como en forma global, mostró cifras superiores a las presentes en la población uruguaya, con excepción del tabaquismo que fue sensiblemente menor (16% en el grupo estudia-

Tabla 2. Factores de riesgo conductuales según género

	% hombres (n=69)	% mujeres (n= 67)	Total (n= 136)	P
Tabaquismo				
Actual	15,9	16,4	16,1	1
Anterior ¹	43,3	49,1	46,1	0,58
Consumo alcohol				
Nunca	10,1	6	8,1	-
Hasta 3 veces/mes	31,9	62,7	47,0	-
1 a 4 veces/semana	49,3	28,4	39,0	-
5 a 7 veces/semana	8,7	3,0	5,9	-
Dieta inadecuada				
Bajo consumo de fruta y verdura ²	85,5	85,1	85,3	1
Consumo grasas trans > 2 veces/semana	34,8	40,3	37,5	0,62
Bebidas azucaradas > 2 veces/semana	36,2	19,4	27,9	0,035**
Sobrealimentado de sodio	10,1	3,0	6,6	0,16
Actividad física				
Realiza menos de 150 minutos/semana	53,6	70,1	61,8	-
Realiza 150 minutos o más/semana	46,4	29,9	38,2	-

1. Abandono tabáquico al menos 6 meses previos a la encuesta.
 2. Menos de 5 porciones al día
 ** Comparación por género aplicando chi cuadrado p<0,05

do frente a 33% en la población nacional⁽²⁹⁾). También fue un porcentaje menor al encontrado en la encuesta mundial de tabaquismo en adultos (GATS)⁽³⁶⁾, realizada en Uruguay en el año 2009, que mostró una prevalencia de 25% de fumadores, valor similar al encontrado en la Primera Encuesta Nacional de Prevalencia de Tabaquismo (ENPTA)⁽³⁷⁾. En este aspecto es probable que haya influido el hecho de que la institución fue una de las primeras del país en declararse “libre de humo de tabaco” y se jerarquizó el cese del tabaquismo entre los funcionarios, creando talleres de apoyo y proporcionando la medicación correspondiente. El elevado porcentaje de funcionarios que abandonó el tabaco en los cinco años previos (26%) puede deberse a que en ese momento entró en vigencia el decreto de ley (decreto del Poder Ejecutivo 268/05) que establece que “*todo local cerrado de uso público y toda área laboral, pública o privada, destinada a la permanencia en común de las personas, deberán ser ambientes 100% libres de humo de tabaco*”.

En relación con el alcohol, quienes beben de 1 a 4 veces en la semana casi duplicó a quienes lo hacían en esta frecuencia a nivel nacional (39% vs 22%)⁽²⁹⁾. Incluso esta cifra puede estar subestimada ya que en esta institución el ser encontrado trabajando ba-

jo los efectos del alcohol implica un despido tácito. Por lo tanto, tal vez haya funcionarios que declararon un subconsumo del mismo.

El porcentaje de funcionarios que no llega a consumir la recomendación de cinco porciones de verdura y fruta al día fue la misma que muestra la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de ECNT para la población del país (85%)⁽²⁹⁾. El consumo promedio diario de fruta y verdura de los funcionarios fue inferior al consumo a nivel del país (2,6 porciones diarias vs 3,1).

El sobrealimentado de sodio luego que la comida está preparada (6,6%) era realizado en una proporción francamente inferior a lo que se observó a nivel nacional (29%). En este sentido los talleres que la institución realiza para el control del sobrepeso y la obesidad pueden haber tenido cierto impacto, ya que dentro de las recomendaciones nutricionales se jerarquiza el control de consumo de sodio.

En un estudio similar, que buscó factores de riesgo de ECNT en trabajadores de una financiera de Santiago de Chile⁽³⁸⁾, con una muestra mucho mayor pero con características similares en cuanto a edad, educación y tipo de trabajo, se observó, en relación con los factores de riesgo conductuales estudiados por ellos (tabaquismo y sedentarismo),

Tabla 3. Factores de riesgo metabólicos según género

	% hombres (n=69)	% mujeres (n=67)	Total (n= 136)	P
Sobrepeso/obesidad (%)			0.02*	
IMC < 25 kg/m2	29,0	44,88	36,8	
IMC 25 – 29,9 kg/m2	49,3	38,8	44,1	-
IMC 30 – 34,9 kg/m2	14,5	11,9	13,2	-
IMC 35 – 39,9 kg/m2	5,8	3,0	4,4	-
IMC 40 o más kg/m2	1,4	1,5	1,5	-
Cintura de riesgo (%)**	39,1	47,8	43,4	0.38
Hipertensión arterial declarada	34,8	25,4	30,2	0.26
Hipercolesterolemia declarada	39,1	26,9	33,1	0.14
Prediabetes declarada	10,1	13,4	11,7	0.60

* Comparación por género aplicando chi cuadrado $p < 0,05$

** Hombre mayor a 102 cm. Mujer mayor a 88cm.

que el porcentaje de fumadores fue tres veces mayor (45%) que en la institución uruguaya. En cuanto a la actividad física semanal recomendada, los trabajadores chilenos presentaron un 20% más de población que no la realizaba en relación con los trabajadores uruguayos (82% vs 62%). Si se toma en cuenta que el estudio chileno consideró como mínimo la realización de 90 minutos de actividad física moderada en forma semanal y el presente estudio tomó un mínimo de 150 minutos, esta diferencia seguramente sea aún más amplia. En otro estudio realizado en Colombia en una población trabajadora⁽³⁹⁾, pero en este caso funcionarios universitarios, se observó que el tabaquismo (28%) es mayor que en los funcionarios uruguayos, al igual que la inactividad física (77%) (en este caso considerada por debajo de los 150 minutos semanales).

En relación con el estado nutricional, el porcentaje global de sobrepeso y obesidad entre los funcionarios bancarios uruguayos fue muy elevado, superando en 6% las cifras a nivel nacional (63% vs 57%)⁽²⁹⁾. La gran diferencia se dio en la franja de sobrepeso, llegando a ser 9% superior a la encontrada en el país (35%)⁽²⁹⁾. Esto puede atribuirse, entre otras cosas, a que el promedio de edad en la población bancaria (48 años) es superior al promedio de edad en la encuesta nacional (42 años)⁽²⁹⁾.

Algo similar ocurre con la medida de la cintura, los valores de riesgo fueron superiores a los de la población general, tanto en hombres como en mujeres (18% y 9% mayor respectivamente).

La presencia de sobrepeso y obesidad encontrada en este estudio fue similar a la encontrada en los trabajadores chilenos⁽³⁸⁾ y en los colombianos⁽³⁹⁾ (65%, 63% y 66% respectivamente).

Se puede apreciar que la presencia (declarada) de HTA, hipercolesterolemia y prediabetes a nivel de los funcionarios del banco uruguayo fue muy superior a la encontrada en la Encuesta Nacional. En el caso de la HTA fue un 50% mayor (30% vs 19%). Sin embargo, la prevalencia de HTA declarada por la población bancaria coincide con la encontrada en una revisión sistemática de estudios publicados entre 1948 y 2011, que evaluaron esta patología a nivel nacional⁽⁴⁰⁾. En la presencia de hiperglicemias declaradas se encontró una prevalencia superior al doble de la encontrada a nivel nacional (11,7% vs 5%). En las hipercolesterolemias llegó casi a triplicarse la cifra (33% vs 11,8%)⁽²⁹⁾. En el estudio chileno mencionado la prevalencia de HTA fue similar a la encontrada en esta población bancaria (28% vs 30%) y la hipercolesterolemia fue superior en la población bancaria chilena (57% vs 33%). El trabajo chileno⁽³⁸⁾ tomó el dato declarado sobre la presencia de estas patologías, pero también hizo la medida directa tanto de la presión arterial como de los datos bioquímicos. Ellos concluyeron que “una proporción importante de las personas detectadas con hipertensión y diabetes, desconocían esta condición”. Seguramente lo mismo ocurriría en esta investigación si se hubiesen realizado las medidas directamente, por lo que la prevalencia de estos factores de riesgo metabólicos sería mucho mayor.

Conclusiones

La prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de ECNT en la población estudiada fue muy elevada. Si bien la población de esta institución no es representativa del país, como lo es la población

Tabla 4. Modelo de regresión de los factores de riesgo

Variable	Referencia	HTA			Hipercolesterolemia			Prediabetes		
		OR	p	IC	OR	p	IC	OR	p	IC
Sexo	F									
	M	0,82	0,67	(0,307;2,90)	1,44	0,44	(0,57;3,69)	0,47	0,62	(0,119;1,172)
CC		1,049	0,009*	(1,013;1,091)	1,01	0,54	(0,97;1,04)	1,053	0,04*	(1,003;1,11)
Tabaquismo	No									
	Si	0,782	0,612	(0,232;2,197)	0,77	0,63	(0,25;2,15)	0,288	0,27	(0,013;1,181)
Fruta y verdura	No									
	Si	0,868	0,79	(0,311;2,584)	0,39	0,08	(0,141;1,109)	1,38	0,69	(0,318;9,74)
Alcohol	No									
	Si	1,077	0,85	(0,480;2,407)	1,78	0,14	(0,82;3,12)	0,264	0,05	(0,055;0,940)
Sedentarismo	Si									
	No	0,783	0,58	(0,326;1,888)	1,54	0,32	(0,66;3,72)	0,478	0,25	(0,128;1,697)

*Comparación por patología aplicando estadístico de Wald con p valor <0,05
 OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de ECNT, se entendió de interés observar la prevalencia de los factores de riesgo en ambos casos, observándose que la muestra bancaria estudiada presentó una mayor presencia de sobrepeso y obesidad, HTA, hipercolesterolemia, prediabetes, sedentarismo, consumo inadecuado de frutas y verduras y consumo de alcohol en forma semanal en relación con la población uruguaya. A su vez, la prevalencia fue menor en relación con el tabaquismo, sobreagregado de sodio, consumo de alimentos elevados en grasas trans y consumo de bebidas azucaradas.

En esta población, la CC aumentada mostró ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de HTA y de prediabetes.

En relación con otras poblaciones de la región, que realizan el mismo tipo de tareas, con un promedio de edad similar, los trabajadores uruguayos se encuentran mejor en relación con el tabaquismo y la realización de actividad física. El sobrepeso y la obesidad fueron muy similares a la de los otros países.

Estos resultados deberían ser considerados a la hora de diseñar medidas de intervención. Dada la presencia de una clínica médica en la institución, que jerarquiza la prevención, se debería enfocar en la mejora en los hábitos alimentarios, el consumo de alcohol y la actividad física, a la vez que continuar con los esfuerzos por el abandono tabáquico de sus funcionarios.

Bibliografía

1. **World Health Organization.** Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: WHO; 2016 [consulta 11 Ago 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
2. **Alwan A, Maclean DR.** A review of non-communicable disease in low- and middle-income countries. *Int Health* 2009; 1(1):3-9
3. **Bhupathiraju SN, Tucker KL.** Coronary heart disease prevention: Nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta* 2011;412 (17-18): 1493-514.
4. **Bhupathiraju SN, Tucker KL.** Greater variety in fruit and vegetable intake is associated with lower inflammation in Puerto Rican adults. *Am J Clin Nutr* 2011;93(1):37-46.
5. **Cook N, Cutler J, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al.** Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334(7599): 885-8.
6. **Hankey GJ.** Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurol* 2012; 11(1): 66-81.
7. **He J, MacGregor G.** Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD004937.
8. **Joshi KJ, Hu FB, Manson JA, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al.** The effect of

- fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001;134(12):1106-14.
9. **Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willet WC, Hu FB.** Sugar sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(11):2477-83.
 10. **World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research.** Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: World Cancer Research Fund International; 2007.
 11. **Food and Agriculture Organization of the United Nations.** Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation 10-14 November 2008 Geneva. Roma: FAO; 2010 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-i19-53e.pdf>
 12. **Patel A, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, et al.** Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US Adults. *Am J Epidemiol* 2010;172(4):419-29.
 13. **Durstine JL, Gordon B, Zhengzhen W, Xijuan L.** Chronic disease and the link to physical activity. *J Sport Health Sci* 2013;2(1): 3-11.
 14. **Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, et al.** Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New Engl J Med* 2002; 347(10): 716-25.
 15. **Jans MP, Proper KI, Hildebrandt VH.** Sedentary behavior in Dutch workers: differences between occupations and business sectors. *Am J Prev Med* 2007; 33(6):450-4.
 16. **Gierach GL, Chang SC, Brinton LA, Lacey JV, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al.** Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2009; 124(9): 2139-47.
 17. **Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE.** Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289(14): 1785-91.
 18. **Lee I, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT.** Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380(9838): 219-29.
 19. **Bazzano L, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton P.** Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138(11): 891-7.
 20. **Beziaud F, Halimi JM, Lecomte P, Vol S, Tichet J.** Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2004;30(2):161-6.
 21. **Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U.** Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233(4):327-32.
 22. **Bamia C, Trichopoulos A, Lenas D, Trichopoulos D.** Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(8):1091-6.
 23. **Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H.** Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: a cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2006;185(1):183-90.
 24. **Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C.** A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38(5): 613-9.
 25. **Movva R, Figueredo VM.** Alcohol and the heart: To abstain or not to abstain? A review. *Int J Cardiol* 2013;164(3): 267-6.
 26. **Organización Mundial de la Salud.** Enfermedades no transmisibles. Nota descriptiva marzo 2013. Ginebra: OMS; 2016 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.who>
 27. **World Health Organization.** From burden to best buys: reducing the economic impact of NCDs in low- and middle-income countries. Executive summary 2011. Geneva: WHO;2011 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/best_buys_summary/en/
 28. **Carnethon M, Whitsel LP, Franklin BA, Kris-Etherton P, Milani R, Pratt CA, et al.** American Heart Association. Worksite wellness programs for cardiovascular disease prevention: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120(17): 1725-41.
 29. **Ministerio de Salud Pública.** 1ª Encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles. Montevideo: MSP; 2006 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/>
 30. **Alvarez Vaz R.** Métodos de muestreo para estudios sanitarios con uso de información auxiliar [tesis]. Montevideo: Escuela de Nutrición, Udelar; 2010.
 31. **EpiData Software.** EpiData Entry: EpiData Association. 2000-2008 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: <Http://www.epidata.dk>
 32. **Silva LC.** Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 1995.
 33. **Hosmer D, Lemeshow S.** Logistic Regression. New York: John Wiley; 1988.

34. **R Core Team.** The R proyect for statistical computing. 2014 [consulta 13 Ago 2016]. Vienna: The R Foundation. <http://www.R-project.org/>
35. **National Institute of Health.** The practical guide. Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Ciudad: National Institute of Health;2000 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
36. **Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS).** Fact sheet Uruguay 2009. Montevideo: GTSS; 2009 [consulta 13 Ago 2016]. Disponible en: www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/GATS-URU-factsheet-SPANISH.pdf
37. **Boado M, Bianco E.** Primera encuesta nacional de tabaquismo Uruguay 2008. *Tendencias en Medicina* 2010;36:26-31.
38. **Fagalde HM, Del Solar HJ, Guerrero BM, Atalah SE.** Factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en funcionarios de una empresa de servicios financieros de la región metropolitana. *Rev Med Chile* 2005;133(8): 919-28.
39. **Lizarazu-Diazgranados I, Rossi-Trespalcios C, Iglesias-Acosta J, Villanueva-Torregrosa D.** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular global en trabajadores de Universidad Libre seccional Barranquilla, 2010 (Colombia). *Salud Uninorte* 2013;29(1): 52-63.
40. **Sandoya E, Puppo T, Vázquez H, Portos A, Castro M, Fort Z.** Evolución de la hipertensión arterial en Uruguay: 1948-2011. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27(3):377-86.

Guías Europeas 2015 de endocarditis infecciosa. Nuevos desafíos, nuevas esperanzas

Dr. Fernando Kuster

Reseña clínica

La endocarditis infecciosa (EI) se ha convertido en una enfermedad heterogénea que ha cambiado su perfil clínico y epidemiológico. Posiblemente por esta razón en 2015 se han publicado actualizaciones de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA)^(1,2); nos referiremos a las primeras.

Si bien no ha cambiado su incidencia en las últimas décadas, permaneciendo en cuarto lugar dentro de los síndromes infecciosos que pueden comprometer la vida después de la sepsis, la neumonía y los procesos intraabdominales, la EI tiene una alta mortalidad hospitalaria, aproximada a 20%, y genera una importante morbilidad por sus secuelas⁽¹⁾. Tiene mayor prevalencia en los pacientes de mayor edad⁽³⁾ debido a la disminución de la fiebre reumática, al aumento de incidencia de la enfermedad valvular aórtica, y al mayor uso de prótesis valvulares y dispositivos intracardíacos como marcapasos y cardiodesfibrilador implantable.

El microorganismo más frecuentemente responsable es *Staphylococcus aureus*, en parte vinculado al cuidado sanitario. La EI asociada al cuidado sanitario representa más del 30% de los casos y tiene un pronóstico más severo que la no relacionada al mismo^(4,5). Es importante que todo el personal de salud sea consciente del riesgo que tienen los pacientes durante la asistencia tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Para reducir su incidencia se recomiendan estrictas medidas de asepsia durante la inserción y manipulación de catéteres intravasculares y durante los procedimientos invasivos⁽⁶⁾.

El diagnóstico clínico de EI basado en la clásica tríada de síntomas y signos: 1) de infección, 2) embólicos, algunos de origen inmuno-alérgico, y 3) cardíacos, como la aparición o modificación de un soplo

y la presencia de falla cardíaca, se realiza en un número menor de pacientes.

La presentación clínica de la EI es variable, por lo que se requiere un alto nivel de sospecha para su diagnóstico. Se debe pensar en ella en especial cuando se trata de un paciente con enfermedad cardíaca conocida o nueva con fiebre inexplicable, o en aquel que no evoluciona bien. No es una sola enfermedad⁽¹⁾, ya que posee múltiples presentaciones dependiendo del órgano involucrado, de la cardiopatía preexistente, del microorganismo, de las complicaciones y de las características del paciente.

La EI de cavidades derechas no presenta signos embólicos arteriales sistémicos, pudiendo originar manifestaciones pulmonares por embolismo séptico. Debe sospecharse en portadores de dispositivos como marcapasos o desfibriladores. Confirmada la enfermedad se requiere la extracción de estos junto con la terapia antibacteriana para lograr su curación.

Sus principales síntomas pueden ser cardíacos, infecciosos, neurológicos, reumáticos u otros. Por lo tanto, se debe sospechar la presencia de EI en una gran variedad de situaciones clínicas. Como consecuencia, no es conveniente que sea manejada por un único médico, requiriéndose el trabajo conjunto de diferentes especialistas. Se recomienda la participación temprana de un cardiólogo dada la relevancia de la ecocardiografía precoz, incorporando a un profesional entrenado en esta técnica y de un infectólogo para guiar el manejo⁽¹⁾.

Buscar la puerta de entrada de la EI es importante. La primera publicación sobre este aspecto es reciente. En 318 pacientes incluidos se determinó la puerta de entrada en el 74% de estos, siendo la más frecuente la cutánea en el 40% de los casos; en relación con el uso terapéutico del abordaje venoso o a la adicción de drogas, el germen responsable más fre-

cuenta es *Staphylococco*⁽⁷⁾. En segundo lugar el foco odontológico con 29%, en que la infección bucal o dental predomina sobre los procedimientos, y el microorganismo responsable más frecuente es *Streptococci viridans* en el 69% de los casos. En tercer lugar la puerta de entrada es gastrointestinal en el 23%; los pólipos de colon son responsables en el 50%, mientras que el neoplasma colorrectal lo es en el 14%; los gérmenes responsables son *S. bovis* en el 50% y *E. faecalis* en el 29% de los casos.

En este trabajo se propone el estudio sistemático bucodental en la búsqueda de la puerta de entrada e investigar el origen intestinal por medio de la fibrocolonoscopia en los pacientes mayores de 50 años o con riesgo de cáncer colorrectal⁽⁷⁾.

1. Diagnóstico

Para el diagnóstico precoz de EI se recomienda:

- a) Realizar tres hemocultivos (HC) obtenidos de diferentes punciones venosas, separadas por lo menos una hora entre la primera y la última.
Indicación clase I, nivel de evidencia A.

- b) Ecocardiograma: debe realizarse en forma expedita ante la sospecha.
Indicación clase I, nivel de evidencia A.

El ecocardiograma transtóraco (ETT) es el recomendado en primera instancia.

Indicación clase I, nivel de evidencia B^(8,9).

El ecocardiograma transesofágico (ETE) se recomienda ante la sospecha de EI en pacientes con ETT negativo o no concluyente y en los portadores de prótesis valvulares o dispositivos intracardíacos
Indicación clase I, nivel evidencia B⁽⁸⁻¹¹⁾.

Se recomienda repetir el ETT/ETE en los siguientes cinco a siete días en los casos en que el estudio inicial sea negativo o no concluyente si existe alta sospecha clínica.

Indicación clase I, nivel de evidencia C.

Las Guías 2015 proponen la utilización de criterios diagnósticos con adecuada sensibilidad, incorporando nuevas técnicas de imágenes, jerarquizando la serología diagnóstica y sugiriendo no utilizar criterios de baja sensibilidad. Es así que los criterios modificados de Duke⁽¹²⁾ han sido incorporados por ambas guías. Estos recomiendan incluir a la bacteriemia a *Staphylococcus aureus* como un criterio mayor independiente de que sea una infección adquirida en medio hospitalario/comunitario⁽¹⁾, agregando una nueva recomendación: ante un paciente con bacteriemia a *Staphylococcus aureus* puede considerarse la realización de un ecocardiograma.

Indicación clase IIa, nivel de evidencia B^(13,14).

También se propone la incorporación de la serología positiva en HC negativos a *Brucella sp* y a *Co-*

Diagnóstico definitivo de EI:

2 criterios mayores; 1 mayor + 3 menores; o 5 menores.

Diagnóstico posible de EI:

1 mayor + 1 menor; 3 menores.

Diagnóstico rechazado:

cuando existe otra alternativa diagnóstica firme; resolución de los síntomas en cuatro días o menos

Algoritmo diagnóstico

xiella burnetti, agente de la fiebre Q, ya que estos microgérmenes son difíciles de hemocultivar^(1,2,12).

Se excluyen los criterios menores de escasa sensibilidad diagnóstica, como son la velocidad de eritrosedimentación (VES) elevada y la proteína C reactiva, habitualmente solicitados. Desde el punto de vista ecocardiográfico, se sugiere no tener en cuenta criterios menores, como el engrosamiento valvular inespecífico^(1,2,12).

Criterios de Duke modificados⁽¹²⁾

Criterios mayores:

- 1) HC positivo para EI
 - a) Microorganismo típico consistente con EI de 2 HC extraídos por separado: *Viridans streptococcus*, *Streptococcus gallolytes* (*Streptococcus bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*; o enterococo adquirido comunitario en ausencia de foco primario.
 - b) Microorganismo consistente con EI de HC persistente; > 2 HC positivos de muestra de sangre > 12 horas; o 3 HC positivos en muestras separadas por más de 12 horas; o 3 HC positivos o la mayoría de 4 o más HC con más de una hora de separación entre la primera y la última muestra.
 - c) Único HC positivo a *Coxiella burnetti* o anticuerpo IgG titulada > 1: 800.
- 2) Imagen positiva de EI:
 - a) Ecocardiografía positiva por: vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perforación valvular, aneurisma o nueva dehiscencia de prótesis valvular.
 - b) Actividad anormal detectada por F-FDG, PET/CT con leucocitos radiactivos SPECT/CT.
 - c) Lesión paravalvular por tomografía axial computada (TAC).

Se incorpora el rol de nuevas técnicas de imagen, en especial en pacientes de alta sospecha de EI con ecocardiografía (TTE/TEE) negativa o no concluyente, como:

- a) TAC multicorte para abscesos, pseudoaneurismas, extensión perivalvular, fistulas y enfermedad pulmonar concomitante.
- b) SPECT/CT y PET/CT con leucocitos marcados con radio con anormal actividad alrededor de sitios de implante valvular después de tres meses de implantados.

Crterios menores

- 1) Predisponentes como enfermedad cardíaca previa o uso de drogas intravenosas.
- 2) Fiebre, definida como $> 38^{\circ}\text{C}$.
- 3) Fenómenos vasculares incluyendo los detectados por técnicas de imagen, embolia arterial mayor, infarto de pulmón séptico, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
- 4) Fenómenos inmunológicos.
- 5) Evidencia microbiológica o serológica que no cumpla con los criterios mayores.

Se incluyen los resultados de técnicas de imagen como resonancia / angiotomografía de cráneo en complicaciones neurológicas embólicas y en aneurisma micótico.

Los pilares diagnósticos son: clínico, microbiológico con HC y ecocardiográfico.

Cuando los HC son negativos se requieren más estudios microbiológicos.

Cuando ETT/ETE son negativos o dudosos, nuevas modalidades diagnósticas (resonancia nuclear magnética [RNM], TAC, tomografía por emisión de positrones [PET/CT]) pueden ayudar al diagnóstico. Si bien estos criterios son útiles, no pueden reemplazar el juicio del clínico.

2. Pronóstico

A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, la EI tiene una alta mortalidad, variable entre 29% y 84% de acuerdo a las comorbilidades y compromiso multisistémico^(15,16).

Además, la recidiva de EI acontece en 5% a 10%⁽¹⁷⁾. Es un grupo que requiere una vigilancia especial. Un paciente con antecedentes de una EI previa debería ser incluido en la población de riesgo, de igual manera que los pacientes con valvulopatía aórtica tanto degenerativa como congénita, prolapso de la válvula mitral (PVM) con insuficiencia, cardiopatías congénitas, miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y prótesis valvulares de cualquier tipo o reparación de válvulas con material protésico.

“Para mejorar el pronóstico se requieren tres pilares precoces: diagnóstico precoz, terapia con antibióticos precoz y cirugía precoz”⁽¹⁾.

Se destaca que cerca del 50% de los pacientes requerirá cirugía cardíaca (CC) en algún momento de la evolución, por lo cual es imperativa la consulta precoz con el equipo quirúrgico^(17,18).

Cirugía precoz

Las modificaciones implementadas respecto a las guías anteriores son las siguientes^(1,2):

Infeción persistente

Se considera como la persistencia de hemocultivos positivos luego de 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Indicación Clase IIb, nivel de evidencia B.

Prevención de complicación embólica

a) Vegetación mayor a 10 mm (aórtica o mitral) luego de un episodio embólico.

Indicación Clase I, nivel de evidencia B.

b) Vegetación mayor a 10 mm (aórtica o mitral) asociado a insuficiencia o estenosis severa y de bajo riesgo quirúrgico.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

c) Vegetación mayor a 15 mm (Indicación Clase IIb, nivel de evidencia B) o 30 mm (Indicación Clase IIa, nivel de evidencia C) sin otra indicación de cirugía.

Vale decir que se introduce también el concepto de oportunidad quirúrgica teniendo, en todos los casos anteriores, carácter de *urgencia*, considerada la misma como menor a siete días del diagnóstico.

3. Equipo de endocarditis

Las Guías de la ESC proponen trabajar en equipo médico multidisciplinario, denominado equipo de endocarditis^(1,18).

En los pacientes con EI complicada por falla cardíaca, absceso, embolia o complicación neurológica, el paciente debería ser referido a un centro de referencia con posibilidad de cirugía inmediata.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

Los pacientes con EI no complicada pueden ser inicialmente manejados en un centro de menor complejidad con consulta al equipo de endocarditis de un centro de referencia, y, si es necesario, disponer de una consulta externa con este.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

Características de un centro de referencia: disponibilidad de acceso inmediato a los procedimientos diagnósticos y a cirugía cardíaca en etapas precoces por EI complicada: falla cardíaca, absceso, vegetación grande, complicaciones neurológicas y embólicas⁽¹⁾.

Tener disponibilidad del mencionado equipo de endocarditis compuesto por diferentes especialistas: cirujano cardíaco, cardiólogo, especialista en enfermedades infecciosas, microbiólogo, ecocardiografista, imagenólogo, neurólogo, especialista en extracción de sistemas de estimulación, en cardiopatías congénitas, y facilidad para neurocirugía e intervencionismo terapéutico⁽¹⁾.

Este equipo debe mantener reuniones periódicas para discutir los casos, tomar decisiones y efectuar el seguimiento (ideal cada 1, 3, 6 y 12 meses) posalta, dado que la mayoría de los eventos ocurren en este período^(19,20).

4. Prevención / Profilaxis

No se ha modificado en las recomendaciones actuales y debe ser planteada solo en los pacientes de alto riesgo: portadores de cualquier tipo de prótesis valvulares, incluidas las de inserción percutánea, o material protésico para reparar válvula, cardiopatías congénitas cianóticas o reparadas con material protésico y en quienes tuvieron una endocarditis previa.

Indicación Clase IIa, nivel de evidencia C.

Aspectos a destacar de las Guías Europeas 2015 de endocarditis infecciosa

- 1) Rol del equipo médico multidisciplinario: "equipo de endocarditis".
- 2) Incorporación de multimodalidad de técnicas de imagen para el diagnóstico.
- 3) Nuevo algoritmo diagnóstico.
- 4) Sin cambios en las indicaciones de profilaxis con antibióticos.
- 5) Énfasis en tres pilares de acción temprana para mejorar el pronóstico:
 - a) diagnóstico precoz;
 - b) antibioticoterapia precoz;
 - c) cirugía precoz.

Bibliografía

1. **Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al.** 2015 ESC guidelines for management of infective endocarditis: the task forces for the management of infective endocarditis for the European Society of Cardiology. (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery ((EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36(44): 3075-123.
2. **Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al.** Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132(15): 1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296. Epub 2015 Sep 15
3. **Perez de Isla L, Zamorano J, Lenine V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C.** Negative blood culture infective endocarditis in elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007; 53(5): 245-9.
4. **Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al.** Contemporary epidemiology and prognosis of health care associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47(10):1287-97. doi: 10.1086/592576
5. **Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Leconte T, Chirouze C, Iung B, et al.** Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective: a 1 year population based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54(9): 1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199
6. **Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al.** Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150(9): 586-94.
7. **Felahaye F, M'Hamrudi A, Guerpillon B, de Gevigney G, Boibieux A, et al.** Systematic search for Present and Potential Portals of Entry of Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(2):151-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.065
8. **Habib G, Badanol L, Tribouloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al.** Recommendations for the practice of echo-cardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(2):202-19. doi: 10.1093/ejehocard/jeq004
9. **Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR.** Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(3): 631-8.
10. **Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al.** Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324(12):795-800.
11. **Pederson WR, Walter M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, et al.** Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluations of native and prosthetic valve. *Chest* 1991;100(2):351-6.
12. **Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al.** Proposed modifications to the

- Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(4): 633-8.
13. **Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al.** Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(6):414-20
 14. **Incami A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, et al.** *Staphylococcus aureus* bacteraemia; evaluation of the role of transesophageal echocardiography in identifying clinical unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(8):1003-8.
doi: 10.1007/s10096-013-1838-4.
 15. **Mourvillier B, Truillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Régnier B, et al.** Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004; 30(11):2046-52.
 16. **Saydain G, Singh J Dalal B, Yoo W, Levine DP.** Outcome of patient with infection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care* 2010;25(2): 248-53.
doi: 10.1016/j.jcrc.2009.09.007
 17. **Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al.** Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;164(1):94-101.
 18. **Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, et al.** Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91(5): 571-5.
 19. **Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al.** Guidelines on the management of valvular heart disease (versión 2012). The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-96.
doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
 20. **Habib G.** Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92(1):124-30.

Novedades en las Guías Europeas 2015 sobre tratamiento de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita

Dres. Gustavo Tortajada, Victoria Ramos, Walter Reyes Caorsi, Gonzalo Varela

Introducción

La adherencia a las guías de práctica clínica es considerada un indicador de calidad asistencial. Recientemente fue publicada por la Sociedad Europea de Cardiología la Guía sobre el tratamiento de las arritmias ventriculares y la prevención de la muerte súbita cardíaca. Es un trabajo extenso que abarca múltiples tópicos; en este resumen destacaremos los aspectos que consideramos más trascendentes para nuestra realidad.

Aspectos generales

Las causas de muerte súbita cardíaca difieren según la edad del paciente. En los jóvenes predominan las canalopatías, miocardiopatías, miocarditis y las vinculadas al abuso de sustancias. En los de mayor edad predominan las enfermedades crónicas: cardiopatía isquémica, valvular e insuficiencia cardíaca. Una muerte súbita (MS) se denomina de origen cardíaco (MSC) cuando 1) existe afección cardíaca congénita o adquirida potencialmente fatal y conocida; 2) la autopsia identifica una causa cardíaca o vascular; 3) existen causas extracardíacas no identificadas atribuyéndose el evento a etiología arrítmica.

La identificación de la causa de una muerte inesperada permite a la familia entender parcialmente y racionalizar la tragedia, lo que facilita el proceso de aceptación y permite saber si el riesgo de muerte súbita puede extenderse a otros miembros. Por consiguiente, parece razonable someter a todas las víctimas de MS no explicable a un examen *post mortem*

por expertos para investigar si se debería sospechar causa cardíaca. Aunque la cardiopatía isquémica (CI) es responsable de una gran proporción de casos, especialmente en mayores de 40 años, habría que considerar otras causas como los trastornos genéticos que afectan la integridad del músculo cardíaco o su función eléctrica. Cada vez que se identifica una enfermedad hereditaria en un individuo fallecido, los familiares de la víctima pueden tener riesgo potencial de hallarse afectados y de morir repentinamente a menos que se haga un diagnóstico a tiempo y se tomen medidas preventivas. Desgraciadamente aunque se realice la autopsia y dependiendo de qué metodología se utilice, hasta en la mitad de los casos podemos desconocer la causa de la muerte.

Predicción de riesgo de muerte súbita de origen cardíaco

Aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren MS no tienen enfermedad cardíaca conocida, si bien se cree que la mayoría padece CI oculta. Existe predisposición genética a morir repentinamente, tal como lo demuestran varios estudios que resaltan la importancia de los antecedentes familiares. Sin embargo, demostrar los genes responsables de dicha predisposición es dificultoso y no tiene aplicación clínica actual.

En el contexto de la CI, el único indicador que ha mostrado asociación con mayor riesgo de MSC es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). El péptido natriurético tipo B (BNP) y la prohormona N-terminal del BNP (NT-proBNP)

han mostrado resultados alentadores en las investigaciones preliminares como predictores de MSC.

En el caso de las enfermedades arritmogénicas hereditarias, en muchos aspectos la estratificación del riesgo no está basada en evidencia sólida y la información genética no está disponible en todos los casos. No está claro aún si debería ampliarse el cribado masivo, ya que no se ha definido el número de “falsos positivos” y “falsos negativos” implicados. Sin embargo, se respalda el cribado en atletas previo a la participación deportiva con evaluación clínica, historia familiar y personal, además de electrocardiograma (ECG) basal (según normas europeas). Esta estrategia no ha mostrado cambios en la incidencia de MSC, exceptuando ciertas regiones del continente europeo.

El diagnóstico de un trastorno arritmogénico hereditario, especialmente canalopatías, se establece en la mitad de las familias a propósito de una víctima de síndrome de muerte súbita arritmica. Se propone un enfoque por etapas comenzando con investigaciones de menor coste y mayor rendimiento. Existe la recomendación de elaborar genealogía completa de tres generaciones que registre todas las muertes súbitas y cardiopatías. Se debe dar prioridad para la evaluación a los familiares con síntomas que indiquen afección cardíaca, tales como síncope, palpitaciones o dolor torácico. La evaluación constará de forma progresiva con los siguientes ítems: exhaustiva anamnesis e historia familiar, ECG basal y con precordiales altas, Holter de 24 horas, prueba de estrés, prueba de provocación con ajmalina/flecainida, pruebas de imagen (ecocardiograma y resonancia nuclear magnética), estudios moleculares y asesoramiento genético. En ausencia de un diagnóstico en la familia, se debe hacer un cribado a los niños de corta edad al menos con un ECG basal y un ecocardiograma.

El cribado de pacientes con arritmias ventriculares documentadas o supuestas implica elaborar una historia clínica en la que las palpitaciones, el presíncope y el síncope son los tres síntomas más importantes. El ECG de 12 derivaciones tiene indicación clase I, nivel de evidencia A. Otras herramientas diagnósticas, como los registradores de eventos cardíacos, registradores de asa implantables, ECG de señales promediadas, estudios de estrés en ejercicio y ecocardiograma se recomiendan en casos especiales, síntomas esporádicos o sospecha de CI. Según los hallazgos, será necesaria la realización de angiografía coronaria o estudio electrofisiológico. El rendimiento diagnóstico de este último varía mucho con las poblaciones de pacientes seleccionados, siendo bajo en ausencia de cardiopatía estructural o con ECG normal. Específicamente, po-

dría tener un papel en pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho o miocardiopatía dilatada, y no está indicado en los síndromes de QT largo, taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica y síndrome de QT corto. Se debate su utilidad en el síndrome de Brugada.

Tratamiento de las arritmias ventriculares

Un aspecto fundamental es el tratamiento efectivo de las enfermedades subyacentes y las comorbilidades. Se debe evitar el empeoramiento agudo y el deterioro progresivo de estas afecciones. El tratamiento de la enfermedad cardíaca ha cambiado considerablemente desde que se llevaron a cabo los ensayos iniciales con fármacos antiarrítmicos y el desfibrilador implantable (DAI). Como no se prevé que esos estudios vayan a repetirse, hay que extrapolar las implicaciones terapéuticas de las pruebas originales al contexto moderno.

Dentro de los fármacos antiarrítmicos disponibles en la actualidad solo los betabloqueantes se han mostrado efectivos en el tratamiento de pacientes con arritmia ventricular de riesgo vital o en la prevención de MSC. Los resultados con amiodarona no son consistentes, pero se acepta que puede ser utilizada sin aumentar la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. En caso de administración crónica, es necesaria la monitorización regular de la función pulmonar, hepática y tiroidea. El sotalol reduce la incidencia de taquiarritmias ventriculares sostenidas y se puede usar con seguridad en pacientes con CI sin insuficiencia cardíaca (aumentó la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular). Deberá realizarse un estrecho seguimiento ECG por la posibilidad de alargar el QT. Su uso se hará con precaución en pacientes con bajo índice de masa corporal e insuficiencia renal.

Los tratamientos combinados con fármacos antiarrítmicos (betabloqueantes y amiodarona) deberían quedar reservados para pacientes refractarios a la terapia habitual. También se ha utilizado en pacientes portadores de DAI para minimizar las terapias tanto apropiadas como inapropiadas. En los pacientes con DAI y fibrilación auricular es esencial un adecuado control de la frecuencia ventricular. En algunos pacientes puede ser necesaria la ablación del nodo auriculoventricular para evitar choques inapropiados.

Las alteraciones electrolíticas son comunes en portadores de insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que las concentraciones de potasio deben mantenerse en estos pacientes entre 3,5-4,5 mmol/l para disminuir el riesgo de fibrilación ventricular y MS. El tratamiento con fármacos que mejoran el re-

modelado inverso (IECA, ARA II y receptores de mineralocorticoides) reduce las tasas de MSC.

La terapia con DAI previene la MSC y prolonga la vida de los pacientes con alto riesgo de muerte arrítmica. Sin embargo, el alto coste inicial de los dispositivos limita las indicaciones. El implante de DAI en pacientes con FV documentada o TV hemodinámicamente no tolerada en ausencia de causas reversibles, o luego de las 48 horas de un infarto agudo de miocardio (IAM) que están recibiendo terapia óptima crónica, con esperanza de vida mayor a un año, es indicación clase I, nivel de evidencia A. La terapia con DAI reduce 50% la mortalidad arrítmica y la mortalidad total. Las Guías 2015 integran al arsenal terapéutico el uso de DAI subcutáneo (no disponible aún en nuestro país) como alternativa al DAI convencional para pacientes que no necesitan marcapaso, resincronización ni terapia antitaquicardia. Los datos disponibles han mostrado su eficacia en prevenir la MSC, no obstante debe evaluarse más profundamente la tolerabilidad y seguridad a largo plazo (indicación IIa, nivel evidencia B). Además, el DAI subcutáneo sería una alternativa para pacientes con acceso vascular difícil, luego de la extracción de un sistema transvenoso por infección, o jóvenes con necesidad de DAI por un tiempo prolongado.

Tradicionalmente se consideraba necesaria una ventana de 40 días luego del IAM para considerar el implante del DAI en prevención primaria. Sin embargo, una novedad interesante en estas Guías es la posibilidad del implante precoz (<40 días) cuando se dan condiciones específicas: FEVI previamente reducida, revascularización incompleta y presencia de taquicardia ventricular no sostenida tras 48 horas de evolución; recomendación IIb con nivel de evidencia C. Este es uno de los aspectos más controvertidos de la nueva guía, dado que existe la alternativa del uso de chaleco desfibrilador, no estando fundamentada esta indicación con un nivel de evidencia categórico.

El uso de chaleco desfibrilador se puede considerar durante un período limitado en pacientes adultos con mala función sistólica del ventrículo izquierdo, que tienen riesgo de MS arrítmica pero no son candidatos a DAI, por ejemplo: como puente al trasplante, tras un IAM con mala FEVI o en enfermedades susceptibles de mejorar con el tiempo (miocarditis, miocardiopatía periparto, entre otras). La indicación es de tipo IIb con nivel de evidencia C. No se dispone de ensayos clínicos prospectivos.

Por otra parte, el acceso público a la desfibrilación está bien establecido y se ha demostrado que la implementación de programas de disponibilidad y uso de desfibrilador automático externo (DAE) re-

duce la mortalidad en lugares públicos; indicación clase I, nivel de evidencia B. También se podrá considerar la disponibilidad de DAE y entrenamiento para familias con patologías con alto riesgo de MS. Recomendación IIb, nivel de evidencia C.

El tratamiento en agudo de las arritmias ventriculares sostenidas se basa en evaluar rápidamente los síntomas y la tolerabilidad de la arritmia. Aquellos con taquicardia ventricular (TV) mal tolerada deben recibir cardioversión eléctrica (CVE) inmediata, y en los pacientes con hemodinamia estable la CVE debería ser también el abordaje de primera línea. En ausencia de insuficiencia cardíaca grave o IAM puede considerarse la procainamida o flecainida intravenosa (no disponibles en nuestro medio) y la amiodarona en caso de existir cardiopatía estructural. La lidocaína intravenosa es moderadamente efectiva en caso de TV monomorfa. El uso de verapamilo o betabloqueantes solo se recomienda para pacientes con TV idiopática. En resumen, la primera opción de tratamiento para las Guías es siempre la terapia eléctrica.

En lo que respecta a la terapia intervencionista, la ablación con catéter ha cobrado preponderancia en pacientes portadores de cicatriz que presentan TV o fibrilación ventricular (FV). Reduce la probabilidad de choques del DAI y previene la TV recurrente. También ha demostrado su utilidad en el control de TV incesante o tormenta eléctrica (clase I, nivel de evidencia B). La indicación después del primer episodio de TV para pacientes con CI se considera indicación IIa-B. Pese a resultados prometedores, aún no existen evidencias que demuestren la reducción de mortalidad. En el caso de pacientes sin enfermedad cardíaca estructural manifiesta, la TV se origina comúnmente en los tractos de salida ventriculares, pero también, aunque menos frecuentemente, en otras estructuras como los anillos mitral y tricuspídeo, los músculos papilares, zona perihisiana, sector basal del ventrículo izquierdo (VI), entre otras. La ablación con catéter es curativa en la mayoría de estos casos. Cuando falla la terapia de ablación, la cirugía antiarrítmica guiada mediante mapeo electrofisiológico tiene un lugar en el tratamiento.

Situaciones especiales

Hasta un 6% de los pacientes con síndrome coronario agudo sufren TV o FV en las primeras 48 horas tras la aparición de los síntomas, más frecuentemente durante la reperfusión o antes. Dada la alta prevalencia de oclusiones coronarias y las dificultades potenciales en la interpretación del ECG en pacientes que han sufrido una MS, debería conside-

rarse una angiografía coronaria a los supervivientes (indicación clase I). Se recomienda el uso de betabloqueantes para prevenir arritmias recurrentes. La amiodarona estaría indicada en pacientes con episodios frecuentes de TV o FV, y en ausencia de respuesta a estos fármacos se considerará la administración de lidocaína. El implante precoz de DAI tras un IAM no mejora el pronóstico, aunque podría considerarse, como fue ya mencionado, en caso de alteración preexistente de la FEVI, revascularización incompleta o arritmia luego de las 48 horas del inicio de los síntomas (indicación clase IIb). Se debe reevaluar la FEVI seis semanas posangioplastia o 12 semanas después de la revascularización quirúrgica para definir la indicación de implante de DAI para prevención primaria.

La MS es común en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los IECA, betabloqueantes y antagonistas de receptores de mineralocorticoides reducen la mortalidad por cualquier causa y también la MS. Del arsenal terapéutico disponible, ningún otro fármaco ha demostrado reducción de la mortalidad. La terapia con DAI se recomienda en pacientes con FEVI=35%, clase funcional NYHA II-III y esperanza de vida ≥ 1 año, independientemente de la etiología (indicación clase IA en CI y IB en miocardiopatías no isquémicas). Siempre que se indique un DAI se deberá considerar la necesidad de terapia de resincronización (valorando la duración y morfología del QRS, la clase funcional y la FEVI).

La insuficiencia cardíaca progresiva y la MSC son las principales causas de mortalidad en la miocardiopatía dilatada. Tienen mayor riesgo de eventos aquellos pacientes con fragmentación del QRS, alternancia de onda T en ECG y presencia de realce tardío con gadolinio en la RNM. En la miocardiopatía hipertrófica el riesgo de TV no sostenida (TVNS) se correlaciona con el grosor de la pared del VI y la presencia de realce tardío en la RNM. La TV monomorfa (TVMS) sostenida es más rara. Para estos pacientes se ha desarrollado un sistema de cálculo *online* (HCM Risk-SCD Calculator) que estima el riesgo de MSC a cinco años; cuando este es igual o mayor al 6% anual tiene indicación de DAI (indicación IIa, nivel de evidencia B). Los fármacos empleados para el tratamiento de la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (disopiramida y betabloqueantes) no han demostrado reducir el riesgo de MSC.

En el caso de la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho hasta dos tercios de los pacientes tienen arritmias ventriculares en la monitorización. Se recomienda evitar el deporte de competición (indicación clase I, nivel de evidencia C). Se deberán usar bloqueadores beta a dosis máxima to-

lerada. La eficacia de los fármacos antiarrítmicos no está bien establecida y la ablación con catéter no proporciona suficiente protección contra la MSC, por lo que el DAI sería el tratamiento de elección en pacientes con síncope de etiología no determinada.

Se proponen modificaciones a la definición de síndrome de QT largo considerando diagnóstico un valor de QTc ≥ 480 mseg o QTc ≥ 460 mseg en caso de síncope inexplicado. Se recomienda el tratamiento betabloqueante y DAI en caso de MSC previa. Cuando la terapia previa está contraindicada o es insuficiente, debería considerarse la denervación simpática cardíaca. La presencia de QTc = 340 mseg es diagnóstica de síndrome de QT corto. Aquellos pacientes con MSC abortada o TV sostenida espontánea deben recibir DAI, ya que la tasa de recurrencia se estima en 10% anual. La incidencia anual de episodios arrítmicos en el síndrome de Brugada (TV sostenida o FV) se ha estimado en 13,5% en pacientes con MSC previa, 3,2% en caso de síncope y 1% en individuos asintomáticos. El único tratamiento capaz de reducir el riesgo de MSC es el DAI. El valor de la estimulación ventricular programada es discutido. En la taquicardia polimorfa catecolaminérgica la restricción del ejercicio y los betabloqueantes sin actividad simpaticomimética intrínseca son la terapia de primera línea. Cuando el control de las arritmias sea incompleto, debería considerarse el agregado de flecainida. Los supervivientes de MSC deben recibir DAI, de igual manera que aquellos pacientes sin respuesta a la terapia farmacológica.

Los tractos de salida ventriculares son el sitio de origen más común de TV/extrasístoles ventriculares idiopáticas. Tienen un curso benigno aunque ocasionalmente puede aparecer TV maligna. El tratamiento se justifica solo si los pacientes están sintomáticos o evolucionan a la taquimiopatía. En estos casos se emplearán betabloqueantes o bloqueadores de los canales de sodio. Los pacientes sin respuesta al tratamiento farmacológico se benefician de la ablación con catéter (clase I, nivel de evidencia B).

Bibliografía

1. **Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe R, Camm J, et al.** Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardíaca. Rev Esp Cardiol 2016; 69(2): 176 e1-77.
2. **Fernández-Lozano I, Brugada J, Alzueta J, Arbelo E, Arribas F, García-Bolao I, et al.** Comentarios a la guía ESC sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardíaca. Rev Esp Cardiol 2016; 69(2): 94-101

Indicaciones de implante de cardiodesfibrilador de acuerdo a la patología. Guías Europeas 2015		
	<i>Prevención primaria</i>	<i>Prevención secundaria</i>
Síndromes coronarios agudos	Pos IAM en pacientes con FEVI \leq 35% a las 6-12 semanas del evento (I)	TV o FV recurrente a pesar de revascularización completa y tratamiento óptimo (IIa) Pacientes seleccionados (incapacidad de tratar lesión culpable, FEVI descendida previa, arritmias luego de las 48 horas, TV polimórfica o FV) (IIb)
Disfunción ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca CF II-III NYHA, FEVI \leq 35% después de al menos tres meses de terapia médica óptima y esperanza de vida > 1 año. Etiología isquémica (I). Etiología no isquémica (I)	
Lista de espera para trasplante cardíaco	-IIa	
Miocardiopatía dilatada	Insuficiencia cardíaca CF II-III NYHA, FEVI \leq 35% después de al menos tres meses de terapia médica óptima y esperanza de vida > 1 año (I)	FV o TV hemodinámicamente no tolerada y esperanza de vida > 1 año (I)
Miocardiopatía hipertrófica	Riesgo estimado de MS a cinco años \geq 6% (HCM Risk-SCD) y esperanza de vida > 1 año (IIa) Riesgo estimado de MS a cinco años \geq 4 y < 6% y esperanza de vida > 1 año (IIb)	MS secundaria a TV o FV o TV sostenida que causa síncope o deterioro hemodinámico esperanza de vida > 1 año (I)
Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	Adultos con uno o más factores de riesgo de arritmias ventriculares identificados y esperanza de vida > 1 año (IIb)	MS cardíaca abortada y TV hemodinámicamente mal tolerada (I) TV sostenida hemodinámicamente bien tolerada (IIa)
Miocardiopatías infiltrativas		Amiloidosis cardíaca: arritmias ventriculares causantes de inestabilidad hemodinámica y esperanza de vida > 1 año (IIa)
Miocardiopatía restrictiva		Arritmia ventricular sostenida causante de inestabilidad hemodinámica y esperanza de vida > 1 año (I)
Miocardiopatía chagásica	FEVI < 40% y esperanza de vida > 1 año (IIa)	

Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos

Dres. Natalia Reborido, Gabriel Parma, Sofía Noria, Andrea Schiavone, Alba Bonelli, Ricardo Lluberas

Introducción e importancia del tema

Los avances en el tratamiento del cáncer, la alta tasa de cura y remisión producen el surgimiento de una cohorte de pacientes “supervivientes” en los que se observan efectos adversos cardíacos de las terapias utilizadas. Estos a su vez se convierten en un factor determinante de su calidad de vida posterior llevándolos incluso a la muerte. Para evitar estas lamentables consecuencias debemos enfocarnos en la detección y el tratamiento precoz de la cardiotoxicidad (CT) dado que disminuye el riesgo de eventos clínicos.

Definición de cardiotoxicidad. Criterios ASECHO 2014

El consenso de este comité define la CT por insuficiencia cardíaca como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10 puntos porcentuales respecto al valor basal o a un valor <53% (valor normal de referencia para ecocardiografía 2D)⁽¹⁾.

Típicamente se clasifican en tipo I y tipo II según agente etiológico (tabla 1).

Un artículo recientemente publicado sobre un estudio llevado a cabo en Milán por Cardinale y colaboradores⁽²⁾ comienza a cambiar la perspectiva de algunos conceptos sobre el comportamiento clínico de la CT por antraciclina.

Plantea que la CT por antraciclina es un continuo (figura 1) y tiene capital importancia el momento diagnóstico: si nos basamos en la presencia de síntomas puede llevar años (la clásicamente catalogada como crónica tardía), si hacemos diagnóstico

por descenso de la FEVI puede llevar meses (crónica precoz), pero si nos basamos en otros parámetros como el strain bidimensional o por dosificación de troponinas podemos hacerlo en horas o días postratamiento (aguda).

Por lo antedicho, la CT aguda/subaguda y crónica no son tres entidades distintas sino tres estadios evolutivos de la misma patología. La insuficiencia cardíaca por QT, fundamentalmente por antraciclina, es frecuentemente resistente al tratamiento si el diagnóstico se realiza en forma tardía. Esto cambia el enfoque hacia la prevención del daño cardíaco manifiesto más que al diagnóstico de CT por criterios clásicos de FEVI. El tratamiento exitoso se basa en la detección precoz de la misma con biomarcadores o técnicas de imagen.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia acumulada hasta el momento sobre el beneficio del uso de nuevas técnicas de imagen (strain) para el diagnóstico precoz de daño miocárdico por agentes quimioterápicos.

Evaluación de la cardiotoxicidad secundaria a QT por métodos de imagen clásicos versus nuevos

Criterios clásicos	Criterios nuevos
Evaluación de la función diastólica	Strain
Índice de TEI	Strain rate
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	

Disfunción diastólica

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), al igual que en la cardiopatía isquémica, suele preceder a la disfunción sistólica.

Existen múltiples parámetros ecocardiográficos para evaluar la función diastólica del VI: patrón de llenado mitral (figura 2), Doppler tisular (figura 3), relación E/e', velocidad de propagación (Vp) con modo M color (figura 4), cociente E/Vp.

Independientemente del método utilizado los índices de disfunción diastólica no son útiles en la detección precoz de CT y la evidencia hasta el momento indica que no predicen la evolución a insuficiencia cardíaca⁽³⁾.

Índice de rendimiento miocárdico o índice de TEI

Expresa la proporción entre la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica respecto al tiempo de eyección.

Se calcula de la siguiente manera (figura 5):

$$\text{IRM: TST-TE/TE}$$

El índice es normal cuando es menor o igual a 0,40.

Como toma parámetros en ambas fases del ciclo cardíaco es un índice de función sistodiastólica.

Este índice tampoco demostró valor predictivo independiente para CT⁽⁴⁾.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

$$\text{FEVI: VDF-VSF/VDF x 100}$$

El método más utilizado para el cálculo de volúmenes ventriculares es la regla de Simpson o de los discos (figura 6). En un plano apical de 2 o 4 cámaras se delimita el borde endocárdico en telesístole y telediástole, posteriormente se divide en una serie de discos de la misma altura y se calcula el volumen de cada uno de ellos. El volumen ventricular proviene de la suma de los volúmenes de cada disco^(5,6).

Los valores de referencia, según la American Society of Echocardiography (ASECHO)⁽⁵⁾ son: normal: $\geq 52\%$ - 72% , disminución leve: 41% - 51% , disminución moderada: 30% - 40% , disminución severa: $< 30\%$.

Sin embargo, la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma Doppler tiene sus limitantes: cálculo condicionado por calidad de la imagen, se asume geometría del VI, varía según condiciones de carga, variabilidad interobservador, pericia del técnico.

Abreviaturas

ASECHO	American Society of Echocardiography
CT	Cardiotoxicidad
DT	Doppler tisular
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETT	Ecocardiograma Doppler transtorácico
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IC	Insuficiencia cardíaca
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IRM	Índice de rendimiento miocárdico
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
NS	No significativa
NT-pro BNP	Fracción N-terminal del BNP
QT	Quimioterapia
SCG	Strain circunferencial global
SLG	Strain longitudinal global
SRG	Strain radial global
ST	Speckle tracking
TE	Tiempo de eyección
Tn	Troponinas
TnI us	Troponina I ultrasensible
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
TST	Tiempo sistólico total
TVI	Torsión del ventrículo izquierdo
VDF	Volumen diastólico final
Vp	Velocidad de propagación
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSF	Volumen sistólico final

Actualmente contamos con técnicas que permiten mejorar la exactitud en el cálculo de la FEVI: las guías ASECHO señalan que el empleo de medios de contraste disminuye la subestimación del cálculo de volúmenes cardíacos de forma significativa. Otras modalidades de imagen como la ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética (RM) también pueden utilizarse para la evaluación de FEVI. La RM constituye el *gold standard* para el cálculo de volúmenes ventriculares y, por lo tanto,

Tabla 1. Características de la CT tipo I y tipo II.

Características del agente	Tipo 1	Tipo 2
	Doxorubicina	Trastuzumab
Evolución clínica y respuesta típica a la terapia antirremodeladora (β -bloqueantes, IECA)	Puede estabilizarse pero el daño subyacente parece ser permanente e irreversible, la recurrencia en meses o años puede estar relacionada a daño cardíaco secuencial	Alta probabilidad de recuperación (a nivel basal o muy cercano) en 2-4 meses luego de la interrupción (reversible)
Efecto según dosis	Acumulativo, dosis dependiente	Dosis independiente
Efecto a la reexposición	Alta probabilidad de recurrencia que es progresiva y puede resultar en insuficiencia cardíaca refractaria o muerte	Creciente evidencia de la relativa seguridad a la reexposición (se necesita información adicional)
Ultraestructura	Vacuolas, desarreglo miofibrilar y necrosis	Disfunción mitocondrial

IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

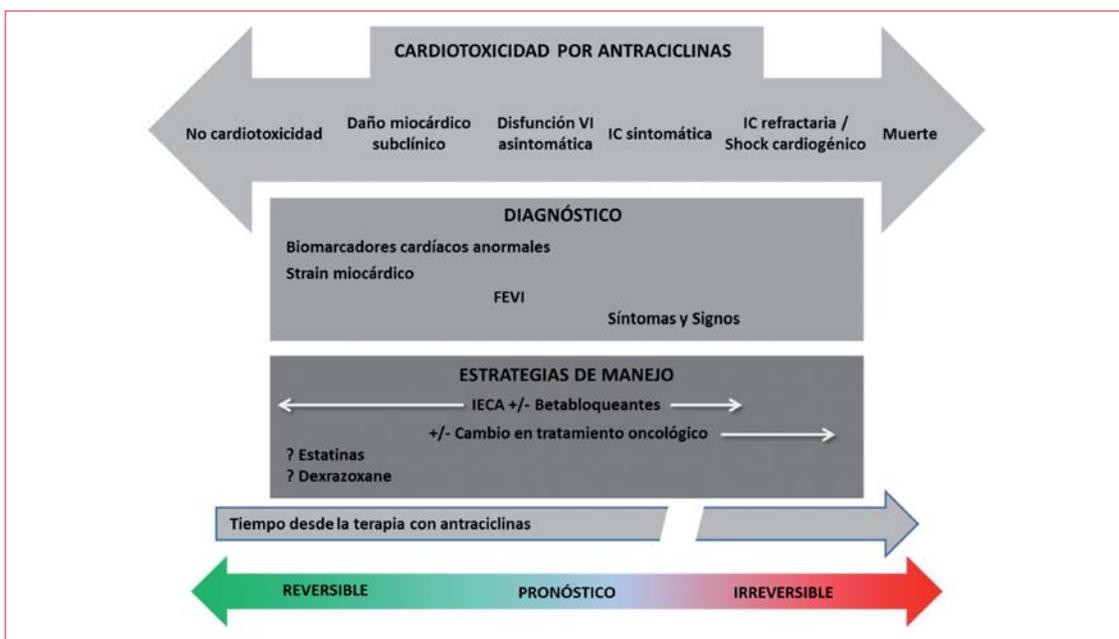


Figura 1. Estadios de la cardiotoxicidad por antraciclinas. (Modificado de cita 2).

de la FEVI. Las limitantes actuales en nuestro medio para su uso son la disponibilidad y el costo⁽⁵⁾.

Independientemente del método utilizado para su medición, la FEVI es un factor pronóstico y es una variable que debe analizarse en todos los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos potencialmente cardiotoxícos. Lo correcto es efectuar las medidas en situación basal y luego de la QT en períodos protocolizados.

Desafortunadamente al detectar una caída de la FEVI luego del uso de agentes QT podemos estar llegando tarde para iniciar un tratamiento exitoso.

Esto sugiere la necesidad de desarrollar parámetros más sensibles de disfunción sistólica ventricular.

Strain y strain rate bidimensional

Haciendo un análisis anatómico del VI vemos que las fibras miocárdicas se orientan en tres direcciones: longitudinal (fibras subendocárdicas), radial (fibras mesocárdicas) y circunferencial (fibras subepicárdicas) (figura 7). La evaluación ecocardiográfica mediante FEVI nos permite el análisis de la función global del VI sin distinción de la capa afectada.

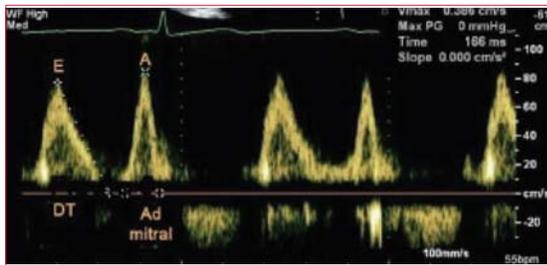


Figura 2

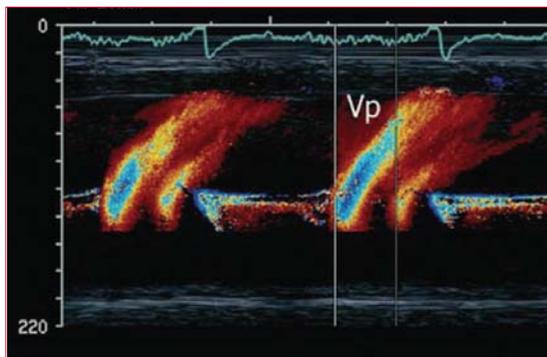


Figura 4

Existen nuevas técnicas ecocardiográficas para evaluar la función de las distintas capas miocárdicas que, a su vez, son menos subjetivas, con mejor resolución y que permiten diferenciar deformación de engrosamiento pasivo. Son la deformación miocárdica (*strain*), la velocidad de deformación miocárdica (*strain rate*) y la torsión.

El strain se define como el cambio normalizado de longitud entre dos puntos (figura 10).

Puede demostrar déficit de deformación en paredes con contractilidad aún preservada en la evaluación por otros parámetros ecocardiográficos y no es necesaria una perfecta definición de bordes endocárdicos para su medición.

Ofrece un valor en términos porcentuales de la deformación del segmento estudiado en relación con su dimensión original (*speckle tracking*, ST) (figura 8) o en relación con el transductor (cálculo por Doppler tisular, DT) (figura 9). La deformación negativa hace referencia al acortamiento de las fibras y la deformación positiva a la elongación de las mismas.

Los valores normales aproximados de deformación sistólica del VI por ST son: longitudinal: -16% a -23%, radial 40%-60%, circunferencial -16%-23%. Con Doppler tisular los valores son levemente superiores⁽¹¹⁾. Pero cada laboratorio debe establecer sus puntos de corte según el software de trabajo (cada fabricante utiliza algoritmos diferentes).

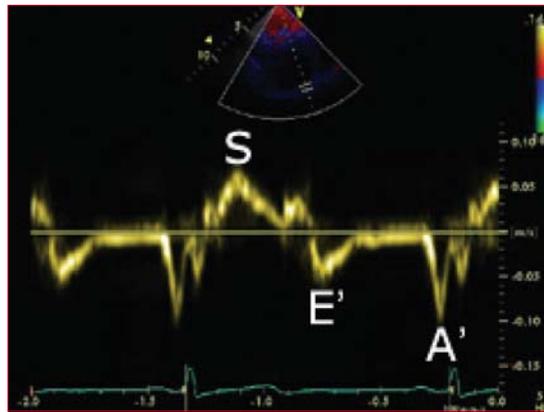


Figura 3

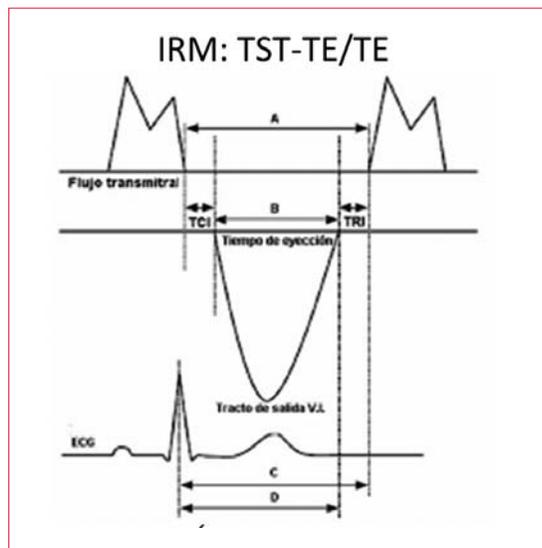


Figura 5. Índice de TEI. (Modificado de cita 22).

El estudio JUSTICE⁽⁷⁾ evaluó a tres proveedores (Vivid 7 o Vivid E9, GE Healthcare; iE33, Philips Medical Systems; Artida o Aplio, Toshiba Medical Systems) no logrando un valor estandarizado para todos, por lo cual se establecieron los rangos según el software utilizado. Esto conlleva que para la comparación de valores las mediciones deban hacerse en el mismo equipo.

Existe evidencia de la superioridad del strain respecto a la FEVI para la detección precoz de disfunción sistólica del VI inducida por QT. La tabla 2 lista algunos estudios al respecto que se analizan a continuación.

Mornos y colaboradores⁽⁸⁾ estudiaron una cohorte de 74 pacientes con cáncer de mama, linfoma, LLA, LMA u osteosarcoma que recibieron tratamiento con antraciclina.

Se realizó ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT), dosificación de troponinas (Tn) y péptido

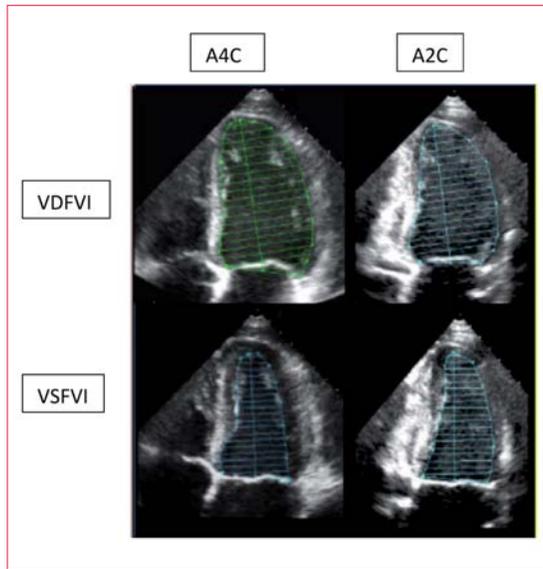


Figura 6. VDF: volumen diastólico final; VSF: volumen sistólico final; A4C: apical 4 cámaras; A2C: apical 2 cámaras. (Modificado de referencia 5).

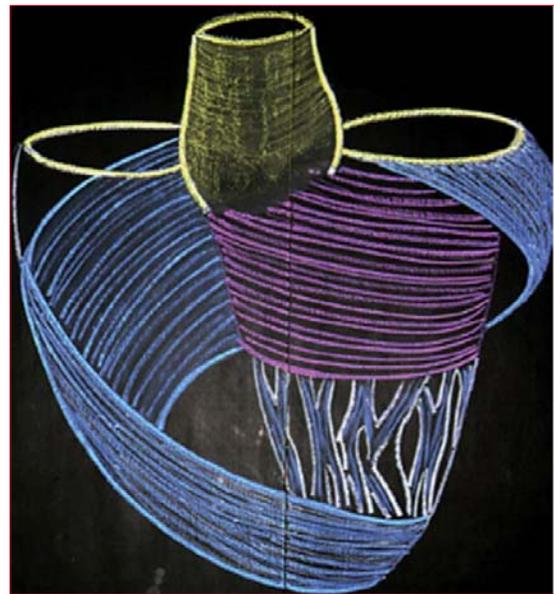


Figura 7. Esquema de la disposición de las fibras miocárdicas ⁽²⁰⁾.

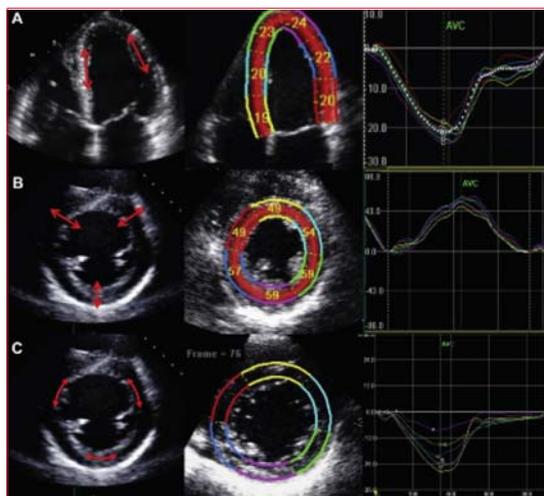


Figura 8. Medida del strain sistólico pico por técnica de *speckle tracking*. A) *strain* longitudinal global (SLG); B) *strain* radial global (SRG); C) *strain* circunferencial global (SCG)⁽¹⁸⁾.

natriurético antes del inicio de la QT y posteriormente a las 6, 12, 24 y 52 semanas.

A las seis semanas se observó un deterioro en tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), velocidad sistólica del anillo mitral, SLG, SRG, torsión VI (TVI) y del producto SLG x TVI, así como elevación de las Tn con valores estadísticamente significativos.

Se identificó el producto SLG x TVI como el mayor predictor de CT inducida por antraciclinas (AUC=0,93), seguido por el GLS (0,84).

Sawaya y colaboradores⁽⁹⁾ en 2011 realizaron un estudio prospectivo multicéntrico de 43 pacientes portadoras de cáncer de mama HER2+, tratadas con

antraciclinas, luego taxanos y trastuzumab, para demostrar si la medición de los siguientes parámetros: FEVI, strain miocárdico, biomarcadores de injuria cardíaca y estrés parietal (Tn y NT-proBNP) obtenidos de forma precoz puede predecir el desarrollo de CT en el curso del tratamiento.

La medición de la FEVI al final del tratamiento con antraciclinas no predijo el desarrollo posterior de CT ($p=0,075$). Se observó un descenso de la FEVI >8% en solo 15% de las pacientes que desarrollaron CT en la evolución.

Por el contrario, el SLG máximo medido al final del tratamiento con antraciclinas fue predictivo del desarrollo posterior de CT ($p=0,0003$). Basados en el análisis de la curva ROC, un valor <19% al final del tratamiento con antraciclinas pudo detectar pacientes con alto riesgo de desarrollar CT. Se observó un valor de SLG <19% en 74% de los pacientes que desarrollaron posteriormente CT. En contraste, 13% de los pacientes con SLG $\geq 19\%$ al final del tratamiento desarrollaron CT. Una disminución SLG de 10% respecto al valor basal al final del tratamiento también fue predictivo de CT posterior ($p=0,011$). Por último, el SLG al final del tratamiento con antraciclinas predijo disminuciones de la FEVI a <50% ($p < 0,0001$) (tabla 3).

Sin embargo, en este estudio ni el SRG ni SCG fueron predictivos de cardiotoxicidad ($p=0,25$ y $p=0,67$, respectivamente).

El valor predictivo de las troponinas se observó solamente cuando existe alteración concomitante del SLG.

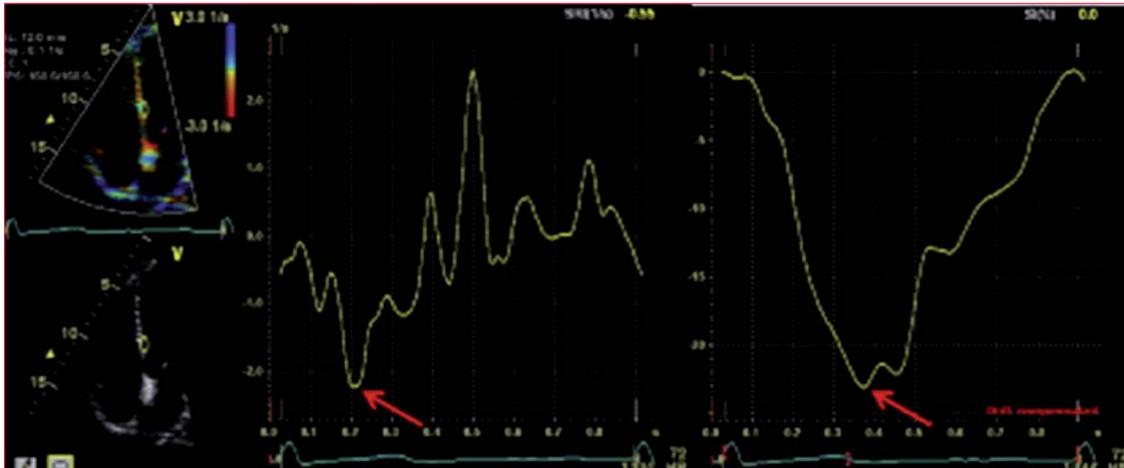


Figura 9. Medida de *strain* por Doppler tisular⁽¹⁸⁾.

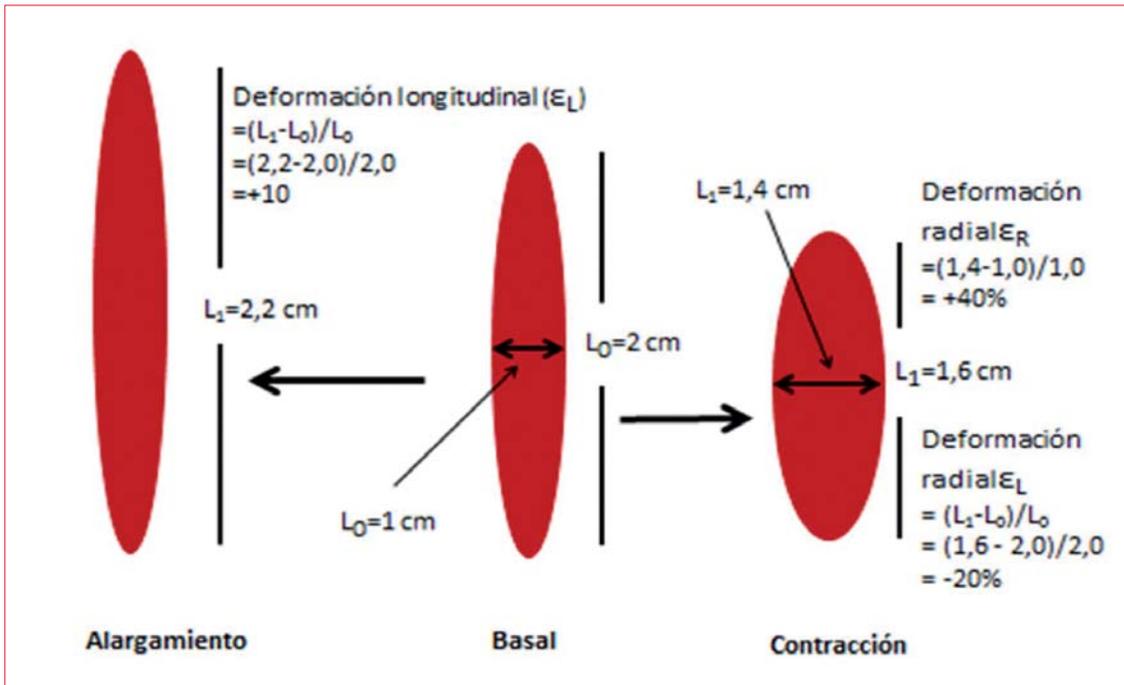


Figura 10. Demostración de la deformación de un segmento miocárdico. Se calcula la deformación longitudinal (ϵ_L) y la deformación radial (ϵ_R). Aceptando una longitud basal de 2 cm, con la contracción disminuye a 1,6 cm, lo que equivale a una deformación longitudinal de -20%. Si se produce alargamiento de la fibra (izquierda) hasta 2,2 cm se calcula una deformación longitudinal de +10%. La deformación radial se calcula perpendicular al eje largo y, en tal caso, el engrosamiento del segmento miocárdico desde 1 cm hasta 1,4 da una deformación radial de +40%. Obsérvese que con la contracción normal se produce un acortamiento longitudinal, pero aumenta la anchura del segmento miocárdico por lo cual la deformación longitudinal es negativa y la deformación radial es positiva. (Modificado de cita 21).

En un estudio similar realizado en 2011 por este mismo equipo (Sawaya y colaboradores)⁽¹⁰⁾ sobre una cohorte de 43 pacientes portadoras de cáncer de mama HER 2+ que fueron tratadas con antraciclina y trastuzumab y evaluadas con ETT (FEVI, SLG, SRG) y biomarcadores (Tn y NT- proBNP) previo al inicio del tratamiento, a los 3, 6 y 9 meses se observó que nueve pacientes (21%) desarrollaron CT. La CT se detectó en el primer trimestre en un

paciente (inmediatamente después de antraciclina), mientras que otros ocho pacientes desarrollaron CT en los primeros seis meses. No hubo diferencias en ninguno de los parámetros ecocardiográficos o biomarcadores al inicio del estudio entre los pacientes que no desarrollaron CT. Es importante destacar que la variación de la FEVI desde el inicio hasta los tres meses no fue predictiva de CT posterior ($p=0,19$).

Tabla 2. Estudios clínicos utilizando índices de deformación por *speckle tracking* durante y en etapas tempranas del tratamiento oncológico.

Estudio	Método ecocardiográfico	Tipo de cáncer	n	Edad (años)	Tratamiento	Frecuencia de ETT	Pre ETT	Pos ETT	% de CT	Umbral para predecir CT	Proveedor, reproducibilidad
Mornos et al (2013) 234 ⁽⁸⁾	STE	Mama, linfoma, LLA, LMA, osteosarcoma	74 y 37 controles	51±11	Antraciclina	Pre, pos y 52 semanas	SLG -213±2,5 % SRG 47,8±5,3 %	SRG 47,8±5,4 % (a las 6 semanas)	13	Variación de SLG 2,8% S 79%, E 73% a las 6 semanas para CT a los 24-52 m	GE, intraobservador para SLG 0,95, interobservador 0,91
Sawaya et al (2011) 153 ⁽⁹⁾	STE	Mama	43		Doxorrubicina, epirrubicina, trastuzumab, RT 11,6%	Pre antraciclina y a los 3, 6 y 9 meses	SLG -20,2±2,2 % SCG 18±4%	SLG -19,3±2,4 % SCG 15±4%	21	Caída del SLG mayor al 10% a los 3 m. S 78%, E 79% para CT a los 6 m	GE. Error intraobservador (DE) SLG -0,14 (1,1), interobservador 0,5 (1,5%)
Sawaya et al (2012) 160 ⁽¹⁰⁾	STE	Mama	81	100	Doxorrubicina, epirrubicina, trastuzumab, RT, 60%	Pre antraciclina, a los 3, 6, 9, 12 y 15 m	SLG -21±2% SRG 53±15% SCG -18±4%	SLG -19±2% SRG 50±17% SCG -16±4% a los 3 m	32	SLG menor a -19% a los 3 m S 74% E 73% para toxicidad subsecuente	GE, misma variabilidad que en estudio previo
Baratta et al (2013) 235 ⁽¹¹⁾	STE	Mama	36	47±16	Doxorrubicina 58% Trastuzumab 22%	Pre y 2, 3, 4 y 6 m	SLG -20,3±2,7 % SRG 53,1±4	SLG -18,9±2,5 % (3 m) SRG 50±3,9% (4 m)	19,4	Caída del SLG mayor a 15% a los 3 m S86%, E86% Caída del SRG mayor a 10% a los 4 m S 86%, E 89%	GE, media (DE) absoluta inter/intra observador SLG 0,6 (1,4%)/0,2 (1%) SRG 3,4 (7,1%)/3,2 (6,6)
Negishi et al (2013) 155 ⁽¹²⁾	81	Mama	50±11	81	Trastuzumab, doxorrubicina 46%, RT 62%	Pre trastuzumab y 6 y 12 meses después	SLG -20,7±2,6 % SRLG -1,17±0,2 4/s SRLG E 1,36±0,28 /s	SLG -18±2,1 SLGR 1,00±0,15 /s SLGR E 1,20±0,28 (a los 6 m en pacientes que luego presentaron CT)	30	Cambio en SLA mayor a 11% entre el pre-tto y los 6 m S 65%, E 95% o caída del SLG mayor a -20,5% a los 6 m S 96%, E 66% de CT a los 12 m	GE intraobservador ICC (IC 95%) para SLG 0,85 (0,54-0,96%), SRG-E 0,90 (0,66-0,97/s) interobservador 0,71 (0,23-0,92%), 0,85 (0,28-0,97/s) 0,87 (0,56-0,97/s)

ST: *speckle tracking*; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; RT: radioterapia; SLG: strain longitudinal global; SRG: strain radial global; SCG: strain circunferencial global; GE: General Electric.

Tabla 3. Valoración de la ecocardiografía y biomarcadores para la predicción de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de los predictores de CT⁽⁹⁾

Predictores (medidos al final del tratamiento con antraciclinas)	Sensibilidad	Especificidad	VPP
SLG < 19%	17/23 (74%) (0,51-0,90)	40/55 (73%) (0,59-0,84)	17/32 (53%)
TnIus > 30 pg/mL	11/23 (48%) (0,27-0,69)	40/55 (73%) (0,59-0,84)	11/26 (44%)
SLG < 19% and TnI us > 30 pg/mL	8/23 (35%) (0,16-0,57)	51/55 (93%) (0,82-0,98)	8/12 (67%)
SLG < 19% or TnI us > 30 pg/mL	20/23 (87%) (0,66-0,97)	29/55 (53%) (0,39-0,66)	20/46 (43%)

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; TnIus: troponina I ultrasensible; SLG: pico sistólico máximo de strain longitudinal global.
Los intervalos de confianza 95% se indican entre paréntesis.

Tabla 4. Valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los predictores de CT⁽¹⁰⁾

Predictor	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Disminución del 10% SLG	7/9 (78%)	27/34 (79%)	7/14 (50%)	27/29 (93%)
Elevación de TnIus a los 3 m	6/9 (67%)	28/34 (82%)	6/12 (50%)	28/31 (90%)
Disminución del 10% SLG y elevación de TnIus a los 3 m	5/9 (55%)	33/34 (97%)	5/6 (83%)	33/37 (89%)
Disminución del 10% SLG o elevación de TnIus a los 3 m	8/9 (89%)	22/34 (65%)	8/20 (40%)	22/23 (97%)

En contraste, la disminución del SLG y el SRG y la elevación de TnIHS a los tres meses fueron predictores del desarrollo de CT a los seis meses (tabla 4).

Baratta y colaboradores⁽¹¹⁾ realizaron un estudio sobre 36 pacientes portadoras de cáncer de mama que fueron sometidas a tratamiento de QT con drogas potencialmente cardiotoxicas.

Se estudió con ETT (FEVI, GLS, GRS) y dosificación de biomarcadores (Tn y NT-proBNP) previo al inicio del tratamiento, 2, 3, 4 y 6 meses después (tabla 5).

Concluyeron que la dosificación de biomarcadores y la medición de SLG y SR fueron de utilidad para predecir el posterior desarrollo de disfunción sistólica leve en la población estudiada.

Negishi y colaboradores⁽¹²⁾ estudiaron a 81 pacientes portadoras de cáncer de mama tratadas con trastuzumab o doxorubicina. Se realizó ETT previo al inicio de la QT y a los 6 y 12 meses. Un cambio en el SLG \geq 11% mostró una sensibilidad de 65% y una especificidad de 95% para CT a los 12 meses.

Como se observa en la tabla 2 y también en otros estudios revisados⁽¹³⁻¹⁶⁾ el n de pacientes en promedio es de 58, lo que puede representar una debilidad de los mismos. Por esta razón citamos a continuación una revisión publicada en JACC en 2014⁽¹⁸⁾ so-

bre el uso de strain miocárdico para detección precoz de CT en pacientes sometidos a tratamiento de QT donde se analizaron todos los estudios relativos al tema publicados hasta 2013 en EMBASE y MEDLINE (452 pacientes) que reunieran los siguientes criterios de inclusión: n > 10, uso de deformación miocárdica medida por ETT como método para detección de CT, proporcionar datos de FEVI y drogas utilizadas durante el tratamiento.

Los estudios que databan de más tiempo usaron strain (DT) y los más contemporáneos strain (ST), pero independientemente de las diferencias en las poblaciones estudiadas (edad, tipo de cáncer, técnicas para strain), todos los estudios demostraron que los cambios en la deformación miocárdica precedieron a los cambios de la FEVI y que los mismos aparecieron a dosis de antraciclinas menores que las consideradas en el rango cardiotoxico (<200 mg/m²)

Se observó una disminución del SLG entre 9% y 19%. Los datos sobre SRG y SCG no fueron tan contundentes, pero esto se atribuyó a la baja reproducibilidad de las medidas, por lo cual actualmente no se recomiendan para la aplicación clínica de rutina.

Valor pronóstico

Si bien es importante identificar el daño miocárdico precoz, el valor real reside en la capacidad de prede-

Tabla 5. Valores de FEVI, SLG y SRG basal y en el seguimiento(11)

Variables	Basal	3 ^{er} mes	4 ^o mes	6 ^o mes
Fracción de eyección				
Cardiotoxicidad +	64 ± 2	61 ± 2	64 ± 1,4	51,7 ± 2
Cardiotoxicidad -	63 ± 6	64 ± 4,7	64 ± 4	63 ± 3,6
Valor de p	ns	ns	ns	0,0001
Strain longitudinal				
Cardiotoxicidad +	-20,4 ± 3	-16,3 ± 2,4	-15,9 ± 1,7	-15 ± 1
Cardiotoxicidad -	-20,2 ± 2,7	-19,6 ± 2	-19 ± 1,9	-20,3 ± 2
Valor de p	ns	0,001	0,0001	0,0001
Strain radial				
Cardiotoxicidad +	54 ± 2	51 ± 4	46 ± 2	44 ± 4
Cardiotoxicidad -	53 ± 4	53 ± 3	52 ± 3	51 ± 3
Valor de p	ns	ns	0,001	0,001

cir eventos clínicos relevantes como la caída de la FEVI o la insuficiencia cardíaca manifiesta.

Se evaluaron en total ocho estudios^(8-12,15-17) (452 pacientes), que incluyen los previamente analizados individualmente. Se observó que la caída precoz del SLG por ST entre un 10% y 15% predijo el desarrollo de CT (definida como caída de la FEVI asintomática/sintomática) con un punto de corte de entre 8,3%-14,6% (IC 95%).

Solo dos estudios no mostraron valor pronóstico para SRG^(10,12) y ninguno mostró valor pronóstico para SCG.

El producto SLG x TVI mostró valor predictivo incluso mayor que el SLG solo, probablemente debido a que este producto evalúa simultáneamente la disfunción subendocárdica (SLG) y subepicárdica (TVI)⁽⁸⁾.

Conclusiones

En la mayoría de los estudios revisados se concluye que el decremento de parámetros ecocardiográficos de deformación traducen el daño subclínico de los agentes quimioterápicos, y que estas alteraciones preceden al decremento de la FEVI y persisten en el seguimiento.

La disminución del SLG medido por ST entre un 10% y 15% parece ser el mejor predictor de desarrollo de CT.

Como se describe en la literatura las drogas más frecuentemente involucradas fueron las antraciclinas y los anticuerpos monoclonales contra el receptor HER2: trastuzumab; la combinación de ambas aumenta mucho más el riesgo de daño miocárdico.

Dado que los estudios son limitados en cuanto al tamaño de la muestra y la baja prevalencia de la pa-

tología en la población estudiada, su fortaleza puede radicar mayormente en su valor predictivo negativo. De todas formas, la capacidad de los cambios en la deformación miocárdica para predecir CT debe ser evaluada en estudios multicéntricos.

En cuanto a otros parámetros previamente vinculados a la detección precoz de CT, ningún estudio pudo demostrar con valor estadístico que cambios en la función diastólica tengan valor pronóstico para el desarrollo de CT.

Impacto en las pautas actuales

Es tal el peso de la evidencia analizada que la ASE publicó recientemente el Consenso de expertos sobre la evaluación multimodal por métodos de imagen de pacientes adultos durante y después de la quimioterapia (ASECHO y Asociación Europea de Imagen CV)⁽¹⁹⁾, donde se recomienda para pacientes con potencial CT tipo I realizar ETT con strain al inicio del estudio, al finalizar la QT y a los seis meses de finalizado el tratamiento. En aquellos pacientes con potencial CT tipo II se recomienda ETT con strain cada tres meses durante el tratamiento.

Una disminución del SLG en ambos casos > 15% se considera indicador de disfunción subclínica del VI y es resorte de consulta con cardiólogo para eventual inicio de fármacos cardioprotectores así como posibles modificaciones del esquema terapéutico oncológico (figura 11).

Para finalizar, citaremos las palabras del Dr. J.C. Plana⁽¹⁹⁾ sobre la posición actual del strain como técnica de detección precoz de CT y su beneficio en la práctica clínica: “El strain bidimensional parece prometededor como instrumento para identificar anomalías en la mecánica miocárdica en una fase muy temprana de

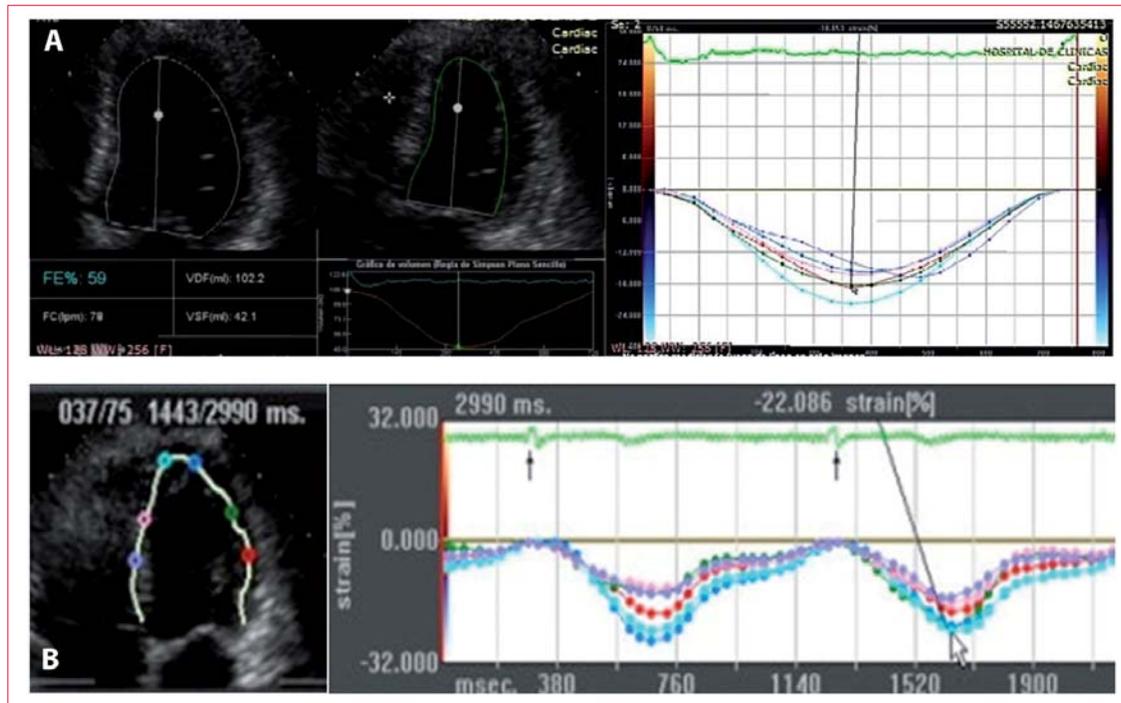


Figura 11. SLG basal de la paciente previo a iniciar tratamiento con trastuzumab -22,6% (A). En la evolución presentó una caída de la FEVI mayor a 10 puntos porcentuales a un valor de 48%. Se suspendió la droga, se inició tratamiento con carvedilol y enalapril a dosis máximas toleradas. Se reevaluó la paciente luego de 10 semanas, presentando una mejoría de la FEVI a valores normales (59%) con un valor de SLG de -18% (B). Siemens Sequoia C 512

la cardiotoxicidad y permite predecir una posterior disfunción sistólica manifiesta. Este parámetro puede ser útil en la detección de los pacientes tratados con quimioterapia que pueden obtener beneficio con el empleo de otra alternativa terapéutica, con lo que se reduciría la incidencia de la cardiotoxicidad y la morbilidad asociada a ella”.

Bibliografía

1. **Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al.** Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911-39.
2. **Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al.** Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):213-20.
3. **Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K.** Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90(10):1214-6.
4. **Rohde LE, Baldi A, Weber C, Geib G, Mazzotting, Fiorentini M, et al.** Teiindex in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity. Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23(2):185-91.
5. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.e14
6. **Comité de Ecocardiografía de la Sociedad Uruguaya de Cardiología.** Consenso uruguayo de función ventricular [consulta 8 Ago 2016]. Montevideo: SUC. Disponible en: http://www.suc.org.uy/pdf/Consenso_Funcion_Vent.pdf
7. **Tagigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al.** Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circulation J* 2012;76(11): 2623-32. 10.1253/circj.CJ-12-0264
8. **Mornos C, Petrescu L.** Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91(8):601-7.
9. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al.** Assessment of echocardiography

- and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):596-603.
10. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al.** Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107(9):1375-80.
 11. **Baratta S, Damiano M, Marchese M, Trucco J, Rizzo M, Bernok F, et al.** Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity. *Rev Argent Cardiol* 2013;81(2):139-46.
 12. **Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH.** Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(5):493-8.
 13. **Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al.** Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2011;12 (12): 945-52; DOI:10.1093/ejecho-card/jer187
 14. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al.** Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107(9): 1375-80.
 15. **Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al.** The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(22):2263-70.
 16. **Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH.** Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009; 158(2):294-301.
 17. **Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Poirier M, Poirier M, Loonen J, Feuth T, et al.** Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(6):562-9.
 18. **Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH.** Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt A):2751-68.
 19. **Plana JC.** La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(5):409-15
 20. **Montero JA.** Anatomía cardíaca. Arquitectura del corazón. Estructura del miocardio y el sistema de succión cardíaco [consulta 8 Ago 2016]. Universidad de Cantabria: Cantabria. Disponible en: http://grupos.unican.es/apoptosis/corazon/aarquitectura_cardiaca.htm
 21. **Armstrong WF, Ryan T.** Ecocardiografía de Feigenbaum. 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer, Lippincott, Williams y Wilkins;2011.
 22. **Lightowler C, Barrios J, Casalonga O, Ditollo B, Bartolomeo M, Rotondaro M.** Determinación del valor normal del índice de Tei del ventrículo izquierdo en caninos sanos. In *Vet* 2006 Oct [consulta 8 Ago 2016]; 8 (1)([aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.fvet.uba.ar/publicaciones/archivos/Volumen8N1/lightowler8.pdf>

Terapia de resincronización cardíaca para sujetos con insuficiencia cardíaca asintomáticos o levemente sintomáticos. Un cambio de paradigma: del rescate a la prevención

Dres. Raúl Garillo¹, Manlio F. Márquez², Adrián Baranchuk³

Resumen

Hacia fines de la década de 1990 comenzó a utilizarse con éxito la estimulación cardíaca en ambas cámaras ventriculares (resincronización ventricular) como terapia en insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico convencional en pacientes con complejo QRS ensanchado. Fue hasta el 2005 que el estudio CARE-HF demostró que la resincronización reducía la mortalidad en forma significativa, incluso sin necesidad de acompañarla de un cardioversor desfibrilador implantable (DAI o desfibrilador automático implantable). En forma más reciente, a través de los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT, se ha comprobado la utilidad de la terapia de resincronización incluso en individuos con insuficiencia cardíaca poco sintomática, es decir en clase funcional I o II, lo cual constituye un cambio cualitativo y cuantitativo en este tratamiento eléctrico para la insuficiencia cardíaca. Al mismo tiempo se han hecho significativos avances en la selección del paciente considerando la enfermedad de base, el patrón de bloqueo en el electrocardiograma, la duración del complejo QRS, y la presencia o no de fibrilación auricular. Como resultado de esto, la terapia de resincronización ha producido mejoría en la calidad de vida, ha demostrado que favorece el fenómeno de remodelado inverso y que también disminuye la mortalidad en individuos en clase funcional I o II.

Palabras clave: RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA
INSUFICIENCIA CARDÍACA
BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA DEL HAZ DE HIS
CLASE FUNCIONAL NEW YORK HEART ASSOCIATION

Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or minimally symptomatic patients with heart failure. A paradigm shift: from rescue to prevention

Summary

By the late 90s' cardiac resynchronization therapy (CRT) became available for patients with drug-refractory heart failure and wide QRS complex. In 2005, the CARE-HF trial demonstrated that CRT was able to significantly reduce all-cause mortality, even without the intervention of an implantable cardioverter defibrillator (ICD). More recently, the REVERSE, MADIT-CRT and RAFT trials have proved the usefulness of CRT in patients with mild symptomatic heart failure, NYHA functional class I or II. These studies provide a qualitative and quantitative change in the electrical treatment for heart failure. At the same time, there have been significant advances in patient selection considering the underlying condition, the block pattern in the ECG, the QRS duration, and the presence or absence of atrial fibrillation. As a result, improvements in quality of life have been observed, and physiological changes like reverse remodeling are better understood. CRT reduces mortality even in patients with functional class I and II.

Key words: CARDIAC RESYNCHRONIZATION
HEART FAILURE
LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK
NEW YORK HEART ASSOCIATION FUNCTIONAL CLASS

1. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.
2. Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México DF.
3. Departamento de Electrofisiología, Kingston General Hospital, Ontario, Canadá.

Correspondencia: Dr. Raúl Garillo. Profesor Adjunto de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica Argentina. Av. Alicia Moreau de Justo 1550, 4º piso. C1107AFD. Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: raulgarillo@uca.edu.ar

Recibido Abr 11, 2016; aceptado May 3, 2016.

Introducción

En 1994, Cazeau y colaboradores⁽¹⁾ informaron de un paciente de 54 años con insuficiencia cardíaca descompensada, en clase funcional (CF) IV (clasificación de la New York Heart Association o NYHA), con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) y complejo QRS con duración de 200 ms, en quien se realizó estimulación en las cuatro cámaras mediante conexión de ambas aurículas y de ambos ventrículos a un marcapasos convencional doble cámara (DDD). En seis semanas el sujeto perdió 17 kg y pasó a CF II, saliendo de su descompensación. Así se inició la resincronización cardíaca (RSC o CRT de la literatura inglesa por cardiac resynchronization therapy). Hacia fines de la década de 1990 comenzó a utilizarse con mayor regularidad la estimulación cardíaca en pacientes que presentaban insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico convencional y complejos QRS anchos^(2,3). El sustento teórico y experimental para el uso de la terapia de RSC era que la demora o el retraso en la conducción del impulso eléctrico hacia los distintos segmentos ventriculares producía disincronía (alteración en la sincronía o incluso pérdida de la sincronía o asincronía) que disminuía la efectividad de los ventrículos al momento de la contracción (disincronía sistólica ventricular), con deterioro de la función de bomba y disminución del gasto cardíaco.

Resumen de los principales estudios clínicos sobre resincronización cardíaca

Estudios de mayor complejidad comenzaron junto con este siglo, teniendo como objetivo primario comprobar la mejoría en la calidad de vida. Se seleccionaron pacientes con grave deterioro de la función cardíaca y falla cardíaca “avanzada” (CF III-IV). Inicialmente eran series con resultados positivos pero con escaso número de sujetos y corto seguimiento^(4,5). En 2004, el estudio COMPANION⁽⁶⁾ demostró los resultados benéficos de la RSC no solo sobre la calidad de vida, como muchos estudios previos, sino también sobre la disminución en la mortalidad. Para ello, se asoció el desfibrilador automático implantable (DAI) al CRT (CRT-D de la literatura inglesa). Ese mismo año se publicó el estudio MIRACLE-ICD II⁽⁷⁾, donde por primera vez fueron incluidos sujetos con CF II. Aunque solo se trataba de 186 pacientes seguidos durante seis meses, se anticipó a estudios más extensos que han confirmado que la RSC se asocia con mejorías estructurales en clases funcionales menores, documentadas mediante ecocardiografía. En 2005, el CARE-HF⁽⁸⁾ marcó un punto de inflexión en la aplicación de la RSC en

Para recordar

1. La condición clínica y el remodelado inverso son los dos aspectos a controlar durante el seguimiento de pacientes con terapia de RSC.
2. La comprobación de efectos negativos provocados por la estimulación de VD (BRIHH electrónico), sustenta la indicación de terapia de RSC en sujetos con deterioro de la FEVI que requieren de marcapasos por disfunción sinusal o bloqueo AV, aunque tuvieran QRS angosto. Así mismo está convalidado el *upgrade* de marcapasos a terapia de RSC para aquellos con FEVI disminuida que presentan insuficiencia cardíaca.
3. El éxito de la terapia de RSC se asocia al mantenimiento de un elevado porcentaje de estimulación biventricular ($\geq 98\%$), por ello, en sujetos con fibrilación auricular que deban recibir terapia de RSC, la ablación del nódulo AV debe ser considerada para asegurar tales porcentajes

clases funcionales más avanzadas al comprobar que la RSC no solo podía mejorar la calidad de vida y promover un remodelado inverso del corazón, sino que era capaz de obtener una disminución significativa de la mortalidad total sin necesidad del DAI.

Los criterios de inclusión de pacientes en las guías subsiguientes reflejaron ese impacto, estableciendo que deberían ser considerados para RSC todos aquellos individuos que presentaran insuficiencia cardíaca refractaria a pesar del tratamiento convencional óptimo y que tuvieran: (1) ritmo sinusal; (2) fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) $\leq 35\%$; (3) QRS ≥ 120 ms, y (4) CF III-IV de la NYHA.

De esta manera, la RSC se constituyó en un recurso terapéutico eficaz para tratar a sujetos con insuficiencia cardíaca y QRS ancho en los que hubieran fracasado tratamientos tradicionales. La RSC se incorporó como una terapia alternativa, junto a la asistencia ventricular izquierda y el trasplante cardíaco, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave.

Veinte años después: los nuevos desafíos

Los resultados satisfactorios del empleo de la RSC se replicaron rápidamente en múltiples publicaciones, simposios y congresos en todo el mundo, teniendo Latinoamérica una activa participación en su difusión.

Visto desde un aspecto práctico, la condición de disfunción sistólica ventricular izquierda se asocia

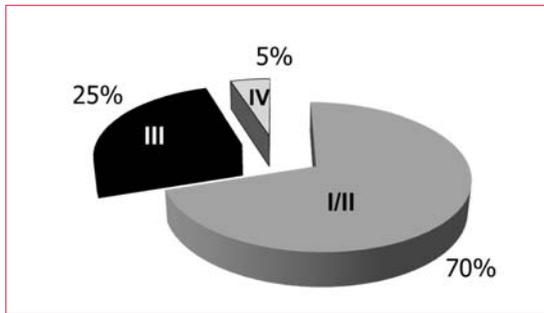


Figura 1. Distribución de las clases funcionales en la población de sujetos con insuficiencia cardíaca.

siempre a baja fracción de expulsión, mientras que el tratamiento médico óptimo representa un requisito indispensable para tratar de controlar la insuficiencia cardíaca; en cambio, la presencia de los restantes criterios de selección (ritmo sinusal, complejos QRS ≥ 120 ms, y CF III-IV) no aparecían como condición imprescindible para emplear RSC, y su revisión, tarde o temprano, se constituiría en un desafío hacia futuras indicaciones para la RSC.

Cambiando el paradigma de la resincronización cardíaca

De los criterios a revisar, sin duda el empleo de RSC en insuficiencia cardíaca leve (clases funcionales menores) era el más trascendente porque el paso a dar involucraba un cambio cualitativo en el concepto clínico de la indicación de RSC. Conceptualmente, la terapia de RSC era aplicada a sujetos con insuficiencia cardíaca avanzada, mala respuesta al tratamiento farmacológico convencional y QRS ancho en el electrocardiograma (ECG), que sugería la presencia de disincronía. La RSC era parte de un intento de rescate, agotados otros recursos, como también lo eran la asistencia ventricular izquierda y el trasplante de corazón.

Evaluar el uso de la RSC en clases funcionales menores no constituía una mera ampliación de las

indicaciones, sino un cambio de paradigma en los objetivos terapéuticos. Era pasar de medicina de rescate a medicina preventiva, incluso previniendo el progreso de la insuficiencia cardíaca en sujetos con escasa o nula sintomatología. Simultáneamente se daba también un paso cuantitativo, pues en el universo de la insuficiencia cardíaca los pacientes con CF III-IV representan el 30% de los individuos afectados, mientras el 70% restante pertenece a clases funcionales menores (I-II) (figura 1).

Los estudios en insuficiencia cardíaca leve

Tres estudios dieron forma a este cambio de paradigma: REVERSE (2008)⁽⁹⁾, MADIT-CRT (2009)⁽¹⁰⁾ y RAFT (2010)⁽¹¹⁾ (tabla 1). El REVERSE y el MADIT-CRT reclutaron a pacientes en CF I-II (insuficiencia cardíaca leve a moderada), mientras que el RAFT incluyó a sujetos con insuficiencia cardíaca de moderada a severa (CF: II-III) (tabla 2).

La valoración de resultados en medicina se hace mediante la aplicación de la bioestadística y a los criterios se los clasifica en: a) menores (“blandos” o subjetivos), que son aquellos que son difíciles de cuantificar porque dependen de la evaluación de quien lo observa o del informe verbal del paciente (dolor, náusea, disnea); b) mayores (“duros” u objetivos), que son datos que pueden ser cuantificados o medidos físicamente (fracción de expulsión, diámetros cardíacos, muerte).

Analizados a partir de estas definiciones, en la tabla 3 se resumen los resultados de los objetivos primarios y secundarios de cada estudio. El objetivo primario del REVERSE no fue alcanzado, aunque era previsible por tratarse de una población con pocos pacientes, con escasa o nula sintomatología, y con un tiempo de seguimiento relativamente breve. En cambio, los objetivos primarios del MADIT-CRT y RAFT se cumplieron, demostrando que en términos de evento no fatal/muerte, la terapia de RSC + DAI (CRT-D) superaba significativamente al DAI.

Tabla 1. Resincronización en clases funcionales I-II y II-III (NYHA)

Estudio	Pacientes	CF I	CF II	CF III	F. UP (meses)	Objetivo primario
REVERSE 2008	610	18%	82%	—	12	Valoración clínica: peoría/sin cambios/mejoría
MADIT-CRT 2009	1.820	15%	85%	—	30	Mortalidad total + evento cardíaco
RAFT 2010	1.798	—	80%	20%	40	Mortalidad total + evento cardíaco

CF: clase funcional; F. UP: seguimiento.

Tabla 2. Criterios de ingreso empleados para los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT.

Estudio	CF (NYHA)	FEy.	QRS (ms)
REVERSE	I/II	≤40%	≥120
MADIT-CRT	I/II	≤30%	≥130
RAFT	II/III	≤30%	≥120

CF: clase funcional; FEy: fracción de eyección o expulsión del ventrículo izquierdo.

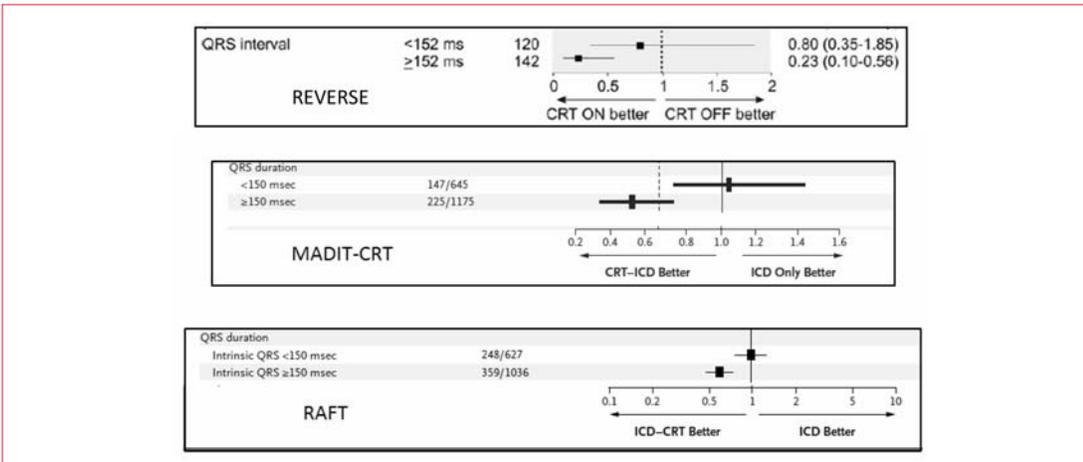


Figura 2. Respuesta a la resincronización en función de la duración del complejo QRS.

Tabla 3. Resultado de los objetivos primarios y secundarios de los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT.

REVERSE

OP: compuesto (mejoría/no cambio/peoría): no significativo (blando)

OS: VFSVI: significativo (ecocardiografía) (duro).

OS: tiempo hasta la primera internación: significativo (blando)

MADIT-CRT

OP: compuesto: evento no fatal/muerte: significativo (duro)

OS: FEVI / VFDVI / VFSVI: significativo (ecocardiografía) (duro)

RAFT

OP: compuesto: evento no fatal/muerte: significativo (duro)

OS: muerte de toda causa: significativo (duro)

OP: objetivos primarios, OS: objetivos secundarios, FEVI: fracción de expulsión ventricular izquierda, VFSVI: volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo, VFDVI: volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo.

En relación con los objetivos secundarios, tanto el REVERSE como el MADIT-CRT tuvieron resultados positivos relacionados con el remodelado inverso promovido por la RSC. La comprobación del remodelado se sustentó en la valoración ecocardiográfica (criterio mayor). Por su parte, el RAFT, en su objetivo secundario, es el único estudio que ha demostrado una disminución significativa de muerte de toda causa cuando comparó RSC + DAI (CRT-D) con DAI (criterio mayor).

El REVERSE pudo demostrar que hay un remodelado más intenso en sujetos con cardiopatía no isquémica en comparación con aquellos con cardiopatía isquémica, aunque el beneficio alcance a ambos grupos⁽¹²⁾. Las razones para esta diferencia se analizan en la tabla 4. Se observa que el grupo “isquémico” es de mayor edad y con mayor proporción de hombres, más presencia de diabetes y de compromiso renal, mientras que en los no isquémicos hay valores más comprometidos de fracción de expulsión, de volúmenes de fin de sístole y diástole, junto a mayor proporción de BRIHH, que sugieren un corazón más deteriorado. El REVERSE también ha demostrado algo que era esperable, una mayor reducción de la mortalidad en sujetos que a los seis meses muestran remodelado inverso (≥ 15% de reducción

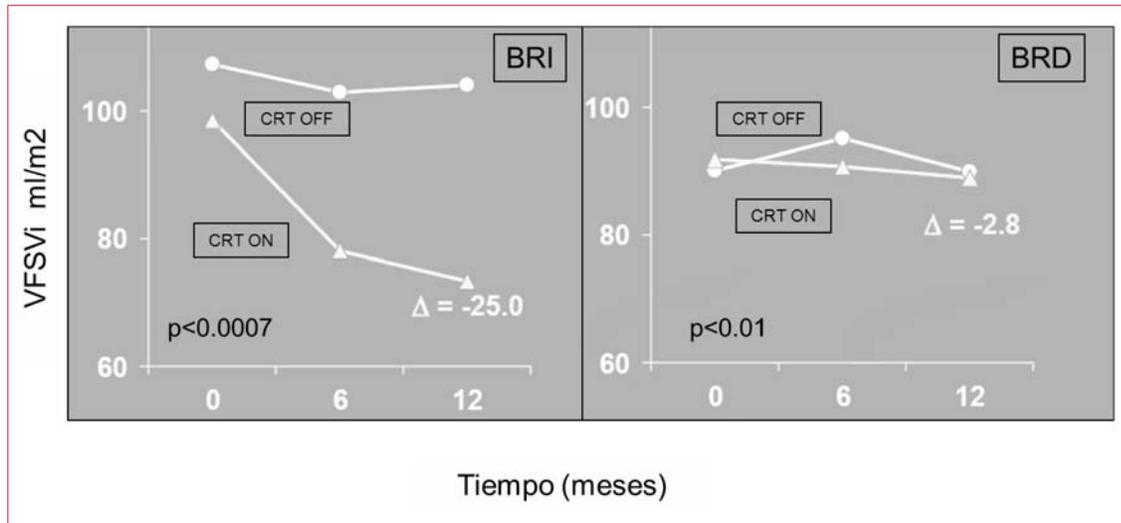


Figura 3. Efecto de remodelado en función del patrón de bloqueo de rama (modificado del estudio “REVERSE”). Solo en el grupo con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRI) se observó una disminución significativa del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo (VFSVi).

del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo)⁽¹³⁾.

Además, REVERSE, MADIT-CRT y RAFT coincidieron en demostrar respuestas más efectivas de la RSC en casos con: a) QRS \geq 150 ms y b) bloqueo de rama izquierda, mientras que el MADIT-CRT y el RAFT señalaron mejores resultados en mujeres. Analizaremos estos resultados con detalle a continuación.

- a) Duración de los complejos QRS: el concepto de la duración del complejo QRS como indicador de la terapia de RSC evolucionó de un límite prefijado originalmente en 120 ms a un continuo donde la efectividad del tratamiento está ligada al ancho de QRS (figura 2) que se ve reflejada en la fuerza de las indicaciones que aparecen en las guías. Para BRIHH, la indicación es clase IB para aquellos individuos con complejos QRS entre 120 y 149 ms, y clase IA si este es mayor de 150 ms. Recientemente se ha observado que la efectividad de la RSC es menor en aquellos pacientes con QRS basal mayor de 200 ms (estudio Multi-center International CRT o MULIN CRT)⁽¹⁴⁾. Sin embargo, esto no significa que no sea de utilidad⁽¹⁵⁾.
- b) Bloqueos de rama: los estudios que comparan el efecto de la RSC en pacientes con BRIHH y aquellos con bloqueo de rama derecha han puesto en evidencia que la presencia de BRIHH se asocia con una mejor respuesta a la terapia. Esto se ve expresado en la figura 3 como una disminución significativa del volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo solo en los individuos con BRIHH.

- c) Mujeres: aunque no hay diferencias en cuanto a mortalidad entre hombres y mujeres que reciben terapia de RSC teniendo insuficiencia cardíaca leve y bloqueo de rama izquierda (ambos reciben el mismo beneficio en cuanto a la reducción de mortalidad), sí se ha observado un mayor beneficio en la reducción de insuficiencia cardíaca a largo plazo en mujeres (77% de reducción) en comparación con hombres (50% de reducción)⁽¹⁶⁾.

Preguntas clínicas sobre resincronización cardíaca en el 2015

1. Con la información que disponemos actualmente: ¿todo paciente con insuficiencia cardíaca debe recibir RSC?
La respuesta es no, pues solo un 25% a 30% se acompañan de bloqueos de rama, que sería nuestra población objetivo, en particular aquellos con un QRS mayor de 150 ms y un patrón de BRIHH, que se ha demostrado que son los que más se benefician⁽⁹⁻¹¹⁾.
2. ¿Es correcto proponer el implante de un CRT en sujetos que se encuentran oligosintomáticos o asintomáticos si reúnen los criterios que se exigen para pensar en terapia de RSC?
La respuesta es afirmativa siempre que se piense que la insuficiencia cardíaca es una entidad crónica, progresiva y finalmente letal. Actualmente no se puede cambiar ese destino, pero es lícito demorarlo. El proceso de remodelado inverso promovido por la CRT ha demostrado retrasar la evolución clínica, atenuar o demorar la aparición de síntomas, y como demostró el

Tabla 4. Comparación de los pacientes isquémicos y no isquémicos en el estudio REVERSE.

	No isquémicos	Isquémicos	Valor p
Nº pacientes	277	333	
Edad (años)	57	66	<0,0001
Masculinos	67	88	<0,0001
CF (NYHA) II	86	80	0,07
B. rama izquierda	88	68	<0,0001
FEVI (%)	26,1	27,6	<0,006
DFDVI (cm)	7	6,9	0,28
DFSVI (cm)	5,9	5,7	0,08
VFDVI (cm ³)	210	190	<0,006
VFSVI (cm ³)	279	261	<0,02
Diabetes	13	30	<0,0001
F. glomerular (ml/min)	95,5	77,9	<0,0001

CF: clase funcional NYHA; B.: bloqueo; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; DFDVI: diámetro final diastólico del ventrículo izquierdo; DFSVI: diámetro final sistólico del ventrículo izquierdo; VFDVI: volumen final diastólico del ventrículo izquierdo; VFSVI: volumen final sistólico del ventrículo izquierdo; F.: filtración.

RAFT⁽¹¹⁾, permite mayores expectativas de supervivencia. Más recientemente, el seguimiento prolongado de los pacientes del MADIT-CRT⁽¹⁷⁾ (7 años) también ha probado una significativa mejoría en términos de disminución de la mortalidad de toda causa, de singular importancia por tratarse de sujetos con insuficiencia cardíaca leve-moderada, aunque cabe destacar que este beneficio se encuentra restringido exclusivamente a sujetos con BRIHH.

3. ¿Por qué hay una diferencia tan acentuada en la mortalidad entre el MADIT-CRT y el RAFT?

Aunque en ambos estudios predomina un alto número de pacientes en CF II, el MADIT-CRT tiene 15% de sujetos en CF I, mientras el RAFT tiene 20% en CF III. También en el RAFT hay mayor porcentaje de isquémicos (67% vs 55%) y mayor proporción de hombres (82% vs 75%), datos que se reconocen por empeorar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Además, el RAFT incluyó a pacientes con fibrilación auricular (13%), a sujetos que requerían de la estimulación artificial permanente (8%) y a una población con mayor deterioro de la función renal. En definitiva, aunque la CF II es predominante en los dos estudios, el MADIT-CRT representa a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, mientras el RAFT de moderada a severa⁽¹⁸⁾. Estos datos agregados también enfatizan en la necesidad de plantearse al paciente desde

el punto de vista clínico como un todo, evitando circunscribirse a los estrechos márgenes que enuncian las guías.

4. ¿Tiene la ecocardiografía un nuevo papel en esta etapa?

Considerando que en clases funcionales menores (I-II) el impacto de los síntomas es escaso, por lo que el paciente puede no advertir grandes cambios en la vida cotidiana atribuibles al tratamiento, y al mismo tiempo, habida cuenta que la mortalidad para las CF I-II es baja (~3% por año), se concluye que los cambios estructurales pasan por ser los más visibles y constantes que resultan del empleo de la RSC. En este contexto, el valor de la ecocardiografía para la detección del remodelado inverso está demostrado⁽¹³⁾, y se anuncia como la herramienta más adecuada para la detección y el seguimiento en términos de sencillez, repetibilidad y costos.

5. ¿Puede el BRIHH provocado por estimulación del ventrículo derecho equipararse al BRIHH espontáneo?

De alguna manera la respuesta es afirmativa, dado que en sujetos con deterioro de la fracción de expulsión la estimulación desde el ventrículo derecho generando un BRIHH “electrónico” puede precipitar o agravar un cuadro de insuficiencia cardíaca preexistente. Un gran número de publicaciones han dado cuenta de ello^(19,20), estimando algunas comunicaciones que el punto

de corte podría hallarse entre 40%-45% de fracción de expulsión^(21,22). En un caso reciente de uno de los autores (MFM), un hombre de 70 años que se encontraba en CF I con estimulación auricular de largo tiempo, empeoró la insuficiencia cardíaca (pasó a CF III) tan solo 24 a 48 horas después de pasar a modo VVI con estimulación ventricular derecha del 100% debido a una falla en el cable-electrodo auricular.

6. ¿Cómo aplican estas nuevas informaciones en la práctica diaria para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca?

Por una parte, las indicaciones para RSC se han expandido y proponen la prevención antes que la indicación tardía de su empleo. Pero, por otro lado, la segmentación de las indicaciones tomando en consideración aspectos como duración del QRS, patrón de bloqueo, cardiopatía de base, sexo femenino, entidades clínicas asociadas (diabetes, disfunción renal, etcétera), permiten una selección más precisa del sujeto a quien se le debe indicar terapia de resincronización.

Comentarios finales

En resumen, la terapia de RSC ha demostrado su eficacia cuando el cuadro de insuficiencia cardíaca está dominado por tres actores principales: baja fracción de expulsión, disnea y QRS ancho. Habiendo comprobado que la corrección de este último incide favorablemente sobre los otros dos, restaba averiguar si era igualmente beneficioso recurrir a esta terapia en etapas más tempranas de la insuficiencia cardíaca. Los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT han contestado a esta pregunta, que se complementa con otras comunicaciones, como la de Cleland y colaboradores⁽²³⁾, que en una investigación a largo plazo de sujetos que integraron el estudio CARE-HF⁽⁸⁾ advirtieron que en el grupo que recibió RSC, la mitad (50%) había fallecido a los siete años de seguimiento, mientras que en el grupo control el 50% de mortalidad se alcanzó a los 3,5 años. Más importante aún, dentro del grupo control, aquellos pacientes que posteriormente recibieron RSC se vieron beneficiados por un incremento de la sobrevida, y el 50% de mortalidad en esa población fue alcanzado recién a los seis años de seguimiento.

Conclusión

En definitiva, el beneficio de la RSC en términos de sobrevivencia es un hecho probado. Debe señalarse que cuanto antes el paciente acceda a la terapia, ma-

yores son las posibilidades de prolongar su existencia.

Financiación: no se recibió ningún patrocinio para la redacción y publicación de este trabajo.

Conflictos de interés: el Dr. Garillo trabaja como consultor para la compañía de dispositivos implantables Medtronic y ha recibido honorarios como conferencista por temas relacionados con la resincronización cardíaca. El Dr. Márquez ha recibido honorarios como conferencista de temas no relacionados con la resincronización cardíaca por parte de la compañía Medtronic. El Dr. Baranchuk ha recibido patrocinio sin restricciones por parte de las compañías Medtronic y Bayer.

Bibliografía

1. **Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al.** Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(11 Pt 2):1748-57.
2. **Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al.** Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1825-1831.
3. **Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al.** Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(1):13-21.
4. **Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.** Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-880.
5. **Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.** Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-1853.
6. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.** Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-2150.
7. **Abraham WT, Young JB, León AR, et al.** Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(18):2864-8.
8. **Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al.** The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.

9. **Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al.** Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
10. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
11. **Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
12. **Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C.** Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: Results from the reverse (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(22):1826-1831.
13. **Gold MR, Padhiar A, Mealing S, Sidhu MK, Tsintzos SI AW.** Long-Term Extrapolation of Clinical Benefits Among Patients With Mild Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy Analysis of the 5-Year Follow-Up From the REVERSE Study. *JCHF.* 2015;3(9):691-700.
14. **Gasparini M, Leclercq C, Yu CM, et al.** Absolute survival after cardiac resynchronization therapy according to baseline QRS duration: A multinational 10-year experience: Data from the Multicenter International CRT Study. *Am Heart J.* 2014;167(2):203-9.
15. **Pravin K, Goel AK.** Letter to the editor regarding the results of the MULIN CRT study published in the American Heart Journal. 2014:0002-8703.
16. **Biton Y, Zareba W, Goldenberg I, et al.** Sex Differences in Long Term Outcomes With Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure Patients With Left Bundle Branch Block. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7).
17. **Goldenberg I, Kutlyifa V, Klein HU, et al.** Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014:1-8.
18. **Zaręba W.** Comparison of clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure. *Cardiol J.* 2010;17(6):543-548.
19. **Yu C-M, Chan JY-S, Zhang Q, et al.** Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2123-34.
20. **Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ.** Right Ventricular Pacing Can Induce Ventricular Dyssynchrony in Patients With Atrial Fibrillation After Atrioventricular Node Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1642-1648.
21. **Sisti A De, Márquez MF, Tonet J, Bonny A, Frank R, Hidden-Lucet F.** Adverse Effects of Long-Term Right Ventricular Apical Pacing and Identification of Patients at Risk of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;00:1-9.
22. **Marquez MF, De Sisti A, Tonet J.** Predictors of heart failure and mortality in chronically paced patients: what is the best cut-off for left ventricular ejection fraction for CRT? *Europace.* 2014;16:617.
23. **Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, et al.** Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628-634.

Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál de los siguientes ítems puede ser considerado un criterio “duro” u objetivo?
 - a. Evaluación de la clase funcional de acuerdo a la NYHA
 - b. Medición de la fracción de eyección por el método de Simpson modificado (ecocardiograma)
 - c. Aplicación del “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire”
 - d. Aplicación del “Master 2-step exercise test”
2. Señale cual de los siguientes pacientes posee un mejor perfil para la terapia de RSC:
 - a. Varón - QRS 135 ms - BRIHH - cardiopatía isquémica
 - b. Mujer - QRS 130 ms - BRDHH - cardiopatía isquémica
 - c. Varón - QRS 170 ms - BRDHH - cardiopatía no isquémica
 - d. Mujer - QRS 150 ms - BRIHH - cardiopatía no isquémica
3. Marcar de las siguientes opciones aquella que sugiere remodelado inverso del ventrículo izquierdo:
 - a. Aumento de la impedancia aórtica
 - b. Disminución de la apertura valvular mitral
 - c. Disminución del volumen de fin de diástole
 - d. Aumento de la presión capilar pulmonar

Las respuestas se muestran en la página 367.

Una mirada a lo mejor del ACC 2016

Dras. Agustina Bonino¹, Florencia Di Landro², Natalia Esmite², Sofía Noria²

El Congreso de la American College of Cardiology (ACC) tuvo lugar, una vez más, en la ciudad de Chicago, Estados Unidos. Se desarrolló durante tres días y la temática giró fundamentalmente en torno a la prevención cardiovascular, haciendo énfasis en los cambios en el estilo de vida y la necesidad de que los cardiólogos se involucren en la educación de los pacientes. Se presentaron una cantidad importante de trabajos libres (2.400), los mejores de ellos explicados por su autor principal y comentados por expertos en pequeños teatros abiertos colmados de público⁽¹⁾.

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento que sin duda tendrán un impacto en nuestra práctica clínica diaria:

1. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery.
2. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: PARTNER 2.
3. Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgery in Intermediate-Risk Patients: A Propensity Score Analysis: SAPIEN 3.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation: HOPE 3.
5. Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Extension Study: STICHES.

1. Editora Asociada, Revista Uruguaya de Cardiología.

2. Editoras Pasantes, Revista Uruguaya de Cardiología.

Correo electrónico: bibliosuc@adinet.com.uy

Recibido Jul 6, 2016; aceptado Jul 13, 2016.

Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery

La fibrilación auricular (FA) en el posoperatorio de cirugía cardíaca tiene una incidencia de 20% a 50%. La presencia de esta arritmia se asocia con un aumento de la mortalidad, de las complicaciones y prolonga la hospitalización. Hay dos enfoques generales para el manejo de la FA posoperatoria en pacientes estables: el control de la frecuencia cardíaca y el control del ritmo. Con el objetivo de evaluar cuál es la mejor forma de tratarla se realizó el siguiente estudio⁽²⁾.

Se analizaron pacientes de 23 centros de Estados Unidos y Canadá, ingresados para cirugía electiva valvular o coronaria, sin historia previa de FA. Los pacientes que presentaron FA de más de 60 minutos de duración o episodios recurrentes tras la cirugía fueron divididos de forma aleatoria a estrategia de control del ritmo o de control de frecuencia. Los pacientes asignados a control de frecuencia recibieron medicación con el objetivo de lograr una frecuencia cardíaca menor a 100 cpm en reposo. Los pacientes en la estrategia control del ritmo recibieron amiodarona con o sin fármacos para control de frecuencia y cardioversión eléctrica para episodios de más de 24-48 horas. Si permanecían en FA o presentaban episodios recurrentes 48 horas después de la aleatorización se recomendaba el inicio de anticoagulación con warfarina y mantenerla por 60 días⁽²⁾.

El objetivo primario del estudio fue valorar el número total de días en el hospital (incluyendo consultas en emergencia) dentro de los 60 días después de la aleatorización. Los objetivos secundarios fueron reingresos, tiempo para la conversión a ritmo estable libre de FA, y las tasas de mortalidad y eventos adversos. El seguimiento se realizó a los 30 y a los 60 días⁽²⁾.

De un total de 2.109 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 695 (33%) desarrollaron FA en el posoperatorio, 523 fueron seleccionados. La edad media fue de $68,8 \pm 9,1$, y 24% eran mujeres. Con respecto al tipo de intervención, 40% fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, 40% a cirugía valvular y 20% a cirugía combinada⁽²⁾.

Aproximadamente un 25% de los pacientes en cada grupo no adhirió a la terapia asignada; en el grupo control de frecuencia la principal causa fue la ineffectividad de las drogas seleccionadas; mientras

que en el grupo control del ritmo fue debido a los efectos secundarios de la amiodarona o reacciones adversas a otras drogas⁽³⁾.

Los resultados presentados por el Dr. A. Marc Gillinov demostraron que el objetivo primario fue similar en ambos grupos (media 5,1 días control del ritmo vs 5,0 días control de frecuencia, $p=0,76$). Tampoco hubo diferencias en cuanto a los reingresos por causas cardiovasculares: 6,8 por 100 pacientes-mes en el grupo control de frecuencia y 8,1 por 100 pacientes-mes en el grupo control de ritmo ($p=0,48$). La anticoagulación al alta fue similar en ambos grupos (43,3% y 42,7%), con un promedio de 45 días⁽²⁾. El 89,9% de los pacientes en el grupo control de frecuencia y el 93,5% del grupo control del ritmo presentaron un ritmo estable libre de FA ($p=0,14$) al alta. A los 30 días este porcentaje fue de 93,8% y 97,9% ($p=0,02$), respectivamente, mientras que a los 60 días fue de 84,2% y 86,9% ($p=0,41$), respectivamente⁽²⁾. La tasa de eventos adversos (que incluía episodios de embolia y sangrado) tampoco mostró diferencias, fue de 24,8 por 100 pacientes en el grupo control de frecuencia y de 26,4 por 100 pacientes en el grupo control del ritmo. Es de destacar que la relativamente baja incidencia de eventos tromboembólicos fue a expensas de hemorragias graves, lo cual sugiere la necesidad de estudiar más a fondo la disyuntiva entre los riesgos y los beneficios de la anticoagulación para la FA tras cirugía cardíaca. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad, fallecieron tres pacientes en el grupo control de frecuencia y dos pacientes en el grupo control del ritmo ($p=0,64$)⁽²⁾.

Con estos hallazgos los autores concluyeron que ninguna estrategia presenta ventajas sobre la otra como para considerarse el tratamiento de elección⁽²⁾.

Luego de su presentación, el Dr. Gillinov destacó que si bien no hay una clara ventaja en la estrategia de control de ritmo o de frecuencia, los pacientes del grupo control de ritmo retornaban a ritmo sinusal más rápido, pero presentaban efectos secundarios de la amiodarona, por lo que una estrategia inicial de control de la frecuencia en pacientes hemodinámicamente estables con FA posoperatoria es razonable, limitando el riesgo de toxicidad de los fármacos usados para control del ritmo^(3,4).

Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: PARTNER 2

Este trabajo muestra los resultados finales del estudio PARTNER 2A, publicado simultáneamente online en *New England Journal of Medicine*, patrocinado por Edwards LifeSciences.

Como antecedentes de este trabajo, el estudio PARTNER I revela que el reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR) fue superior a la terapia estándar en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que no eran candidatos para la cirugía y fue equivalente a la cirugía en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, las primeras experiencias de los operadores que utilizan sistemas de TAVR de primera generación dieron lugar a complicaciones frecuentes periprocedimiento. Los sistemas de TAVR de segunda generación de más bajo perfil se han asociado con mejores resultados clínicos. Recientemente ha habido una tendencia mundial de ampliar el tratamiento con TAVR a los pacientes de bajo riesgo, aunque la evidencia en este sentido es insuficiente.

El estudio PARTNER 2 tuvo como objetivo comparar la seguridad y eficacia del sistema de TAVR de segunda generación SAPIEN XT con la cirugía convencional en pacientes con riesgo intermedio. Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado que reclutó desde diciembre de 2011 hasta noviembre de 2013 a 2.032 pacientes con estenosis aórtica severa y síntomas cardíacos de riesgo quirúrgico intermedio en 57 centros de Estados Unidos y Canadá, que iban a someterse a TAVR o reemplazo quirúrgico. Los criterios de inclusión fueron: área valvular aórtica (AVA) $\leq 0,8 \text{ cm}^2$ (o AVA indexada $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) y gradiente medio $> 40 \text{ mm Hg}$ o velocidad pico jet $> 4,0 \text{ m/s}$; síntomas cardíacos NYHA clase funcional $\geq \text{II}$; riesgo quirúrgico intermedio determinado por Heart Team multidisciplinario, score de riesgo STS $\geq 4\%$, y ser aceptado por el comité de casos. Los criterios de exclusión fueron anatómicos (diámetro anular aórtico $< 18 \text{ mm}$ o $> 27 \text{ mm}$ por ecocardiograma, válvula aórtica bicúspide, fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $< 20\%$), enfermedad coronaria no tratada que requiere revascularización (ya sea enfermedad del tronco izquierdo no protegido o Syntax score > 32 , y cirugía valvular previa en cualquier posición), y clínicos (creatinina sérica $> 3,0 \text{ mg/dL}$ o dependiente de diálisis, infarto agudo de miocardio [IAM] dentro del último mes, accidente cerebrovascular [ACV] o accidente isquémico transitorio [AIT] dentro de los últimos seis meses, inestabilidad hemodinámica y expectativa de vida < 24 meses). Antes de la aleatorización, los pacientes fueron integrados en una de las dos cohortes sobre la

base de los hallazgos clínicos y de imagen; 76,3% de los pacientes fueron incluidos en la cohorte de acceso transfemoral y el 23,7% en la cohorte de acceso transtorácica. Todos los pacientes recibieron aspirina (81 mg) y clopidogrel ($\geq 300 \text{ mg}$) antes del procedimiento y heparina durante el procedimiento, y continuaron tomando aspirina indefinidamente y clopidogrel como mínimo un mes⁽⁵⁾.

El objetivo primario es la muerte por cualquier causa o ACV discapacitante a los dos años. El análisis primario es por intención de tratar. Todos los pacientes se siguieron por dos años. La tasa de eventos se estimó por Kaplan-Meier. La hipótesis principal es que el TAVR no es inferior a la sustitución quirúrgica⁽⁵⁾.

Los resultados presentados por el Dr. Martin B. Leon demostraron que la tasa de muerte por cualquier causa o ACV discapacitante fue similar en el grupo de TAVR y en el grupo de cirugía ($p=0,001$ para no inferioridad). A los dos años las tasas de eventos por Kaplan-Meier fueron 19,3% en el grupo TAVR y 21,1% en el grupo de cirugía (hazard ratio [HR] en el grupo TAVR, 0,89; 95% intervalo de confianza [IC 95%]: 0,73-1,09; $p=0,25$). En la cohorte del acceso transfemoral, el TAVR resultó obtener una menor tasa de muerte o ACV discapacitante que la cirugía (HR: 0,79; IC 95%, 0,62-1,00 $p=0,05$), mientras que en la cohorte de acceso transtorácico los resultados fueron similares en los dos grupos⁽⁵⁾.

El TAVR dio como resultado una mayor área valvular aórtica que la cirugía y también dio lugar a menores tasas de lesión renal aguda, hemorragia grave, aparición nueva de FA y menores tiempos de hospitalización, en cambio la cirugía resultó en un menor número de complicaciones vasculares mayores y menos regurgitación aórtica paravalvular⁽⁵⁾.

Las conclusiones del PARTNER 2 son que la TAVR usando SAPIEN XT y la cirugía fueron similares (no inferior) para el criterio principal de valoración (mortalidad por todas las causas o ACV discapacitante) a los dos años. En el subgrupo transfemoral (76% de los pacientes), el TAVR usando SAPIEN XT reduce significativamente la mortalidad por todas las causas o ACV discapacitante vs cirugía (ITT: $p=0,05$, AT: $p=0,04$). En la cohorte de TAVR con SAPIEN XT, la regurgitación aórtica paravalvular moderada o grave, pero no la leve, se asociaron con una mayor mortalidad a los dos años⁽⁵⁾.

Por lo tanto, las implicancias clínicas del PARTNER 2 son que los resultados apoyan el uso de TAVR como una alternativa a la cirugía en pacientes de riesgo intermedio, similar a los incluidos en este ensayo.

En los pacientes que son candidatos para el acceso transfemoral, la TAVR puede resultar en ventajas clínicas adicionales. Todavía se carece de evaluaciones de durabilidad a largo plazo de las válvulas biológicas percutáneas y la extrapolación de estos resultados a pacientes de bajo riesgo requiere una validación de ensayos clínicos adicional⁽⁵⁾.

En el editorial que acompaña la publicación del trabajo, el Dr. Neil E. Moat señaló la importancia de la disminución de las tasas de injuria renal aguda y

de FA, junto con la hospitalización más corta en el grupo sometido a TAVR: “Estos hallazgos son muy importantes y refuerzan el hecho de que la TAVR es menos invasiva que la cirugía convencional”. Además, Moat declaró que “los resultados publicados en el Journal parecen confirmar que la TAVR es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica que están en alto riesgo de muerte prematura y de las principales complicaciones de la cirugía convencional”⁽⁶⁾.

Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: A Propensity Score Analysis: SAPIEN 3

Dentro de una de las sesiones Late-Breaking Clinical Trials del ACC 16 se presentaron los resultados del estudio SAPIEN 3. El estudio ha sido publicado simultáneamente en *The Lancet* online, donde está disponible.

Como hemos comentado también se presentó, dentro de la misma línea de investigación, el estudio PARTNER 2, trabajo que tiene como resultado la no inferioridad del uso de prótesis de segunda generación (SAPIEN XT, EDWARDS) en pacientes con estenosis aórtica severa de riesgo intermedio y de superioridad cuando solo se utiliza la vía transfemoral, comparado con la cirugía. Uno de los problemas en PARTNER 2 sigue siendo la regurgitación perivalvular moderada-severa, que conlleva una mayor mortalidad a los dos años de seguimiento. Los datos de las prótesis de tercera generación podrían mejorar la incidencia de esta complicación. Es en este sentido donde tienen interés los datos del estudio SAPIEN 3 (Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgery in Intermediate-Risk Patients: A Propensity Score Analysis).

Como antecedentes del estudio SAPIEN 3 se conoce que el reemplazo de la válvula aórtica transcatheter con la válvula SAPIEN 3 demuestra un buen resultado clínico a los 30 días en pacientes con estenosis aórtica severa de riesgo intermedio de mortalidad quirúrgica. El objetivo de este estudio es mostrar los resultados a largo plazo y comparar los resultados en los pacientes con estenosis aórtica severa de riesgo intermedio que se realiza TAVR con SAPIEN 3 con los que recibieron el reemplazo de la válvula aórtica quirúrgica.

Estudio observacional que incluyó a 1.077 pacientes con riesgo intermedio de 51 lugares de Estados Unidos y Canadá, a quienes se les realizó TAVR con la válvula SAPIEN 3 (952 [88%] a través de acceso transfemoral), entre el 17 de febrero y el 3 de setiembre de 2014. En esta población se evaluó la mortalidad por todas las causas y la incidencia de

los ACV, reintervención y regurgitación de la válvula aórtica a un año después de la implantación. Se compararon los resultados de un año en esta población con los de pacientes con riesgo intermedio tratados con cirugía de reemplazo valvular en el estudio PARTNER 2A entre el 23 de diciembre de 2011 y el 6 de noviembre de 2013, utilizando un análisis de puntuación de propensión (*propensity score*) especificado de antemano para dar cuenta de las diferencias entre los ensayos en las características basales. El comité de eventos clínicos y los métodos de laboratorio básicos ecocardiográficos fueron los mismos para ambos estudios⁽⁷⁾.

El objetivo primario fue la combinación de muerte por cualquier causa, todos los ACV, y la incidencia de regurgitación aórtica moderada severa. Se realizó el análisis de no inferioridad (margen de 7,5%) y de superioridad en la puntuación de propensión por quintiles para calcular las diferencias de proporciones combinados para los resultados⁽⁷⁾.

Los resultados presentados por el Dr. Vinod H. Thourani muestran que a un año de seguimiento, 79 de 1.077 pacientes que se realizaron TAVR habían muerto (mortalidad por todas las causas 7,4%; 6,5% en el subgrupo de acceso transfemoral), y los ACV incapacitantes se habían producido en 24 (2%), las reintervenciones de la válvula aórtica en 6 (1%), y la regurgitación periprotésica moderada o grave en 13 (2%). En el análisis *propensity score* se incluyeron 963 pacientes tratados con TAVR SAPIEN 3 y 747 con reemplazo valvular quirúrgico. Para el objetivo primario compuesto de mortalidad, ACV y la insuficiencia aórtica moderada o grave, TAVR era a la vez no inferior (agrupados en proporción de -9,2%; IC de 90%: -12,4 a -6; $p < 0,0001$) y superiores (-9,2%; IC de 95%: -13,0 a 5,4; $p < 0,0001$) que la sustitución valvular quirúrgica⁽⁷⁾.

Como conclusión de este estudio se asocia el TAVR con SAPIEN 3 en pacientes con estenosis

aórtica severa de riesgo intermedio, con una menor mortalidad, ACV e insuficiencia valvular en un año de seguimiento. El análisis *propensity score* indica una superioridad significativa del TAVR en comparación con la cirugía, lo que sugiere que el TAVR podría ser un tratamiento de elección alternativo en pacientes con riesgo intermedio⁽⁷⁾.

El Dr. J. Schofer, en un editorial publicado en *The Lancet*, resume en cuanto a la evidencia: “Sobre la base de los resultados de tres ensayos aleatorizados de TAVR, este se ha convertido en el tratamiento de primera línea en pacientes con estenosis aórtica severa de alto riesgo o que no son aptos para la cirugía. Como consecuencia de las mejoras rápidas de dispositivos y técnicas de procedimiento hay una tendencia a extender el TAVR a los pacientes de menor riesgo. Esta tendencia ha sido alentada por pequeños estudios de pareamiento por puntaje de

propensión (*propensity-matched*) y un pequeño ensayo aleatorizado en pacientes con riesgo intermedio y de menor riesgo que mostró resultados favorables en comparación con la cirugía⁽⁸⁾”.

Además, el Dr. Juan José Gómez Doblas agregó: “Los datos del estudio SAPIEN 3 van en la línea que el desarrollo tecnológico de las nuevas prótesis reduce las posibles complicaciones, como la regurgitación perivalvular, así como una reducción de la mortalidad y del ictus. Estos resultados deben ser valorados con cautela pues no se trata de un estudio aleatorizado. Si estos resultados se confirman con otras prótesis de tercera generación, junto con la durabilidad a largo plazo, no habrá duda de que la TAVR será el tratamiento de elección en pacientes con estenosis aórtica severa sintomáticos con riesgo alto o intermedio⁽⁹⁾”.

Heart Outcomes Prevention Evaluation: HOPE 3

Quizá el trabajo más importante y comentado de este Congreso fue el HOPE, un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con un diseño factorial dos por dos, dirigido a evaluar la prevención de eventos cardiovasculares en personas sin enfermedad cardiovascular y con un score de riesgo intermedio (definido como un riesgo anual de eventos cardiovasculares mayores de aproximadamente 1%)⁽¹⁰⁾.

Se evaluaron tres grupos de tratamiento:

1. reducción del colesterol con rosuvastatina (10 mg) versus placebo;
2. reducción de la presión arterial (PA) con la asociación de candesartán (16 mg) e hidroclorotiazida (HCTZ) (25 mg) versus placebo;
3. la combinación de la reducción del colesterol y la PA (tratamiento combinado con los tres fármacos) en comparación con la reducción de doble placebo.

Se incluyeron hombres con una edad superior a los 55 años y mujeres con edad superior a los 65 años y alguno de los siguientes factores de riesgo: HDL bajo, historia familiar de enfermedad coronaria precoz, relación cintura/cadera mayor a la normalidad, glucemia alterada en ayunas, antecedente de tabaquismo o insuficiencia renal leve⁽¹⁰⁾.

Se definieron dos objetivos coprimarios: 1) el combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal (primer objetivo coprimario); y 2) el compuesto de estos eventos, paro cardíaco resucitado, insuficiencia cardíaca, o revascularización (segundo objetivo coprimario). El

objetivo secundario fue el compuesto de eventos comprendidos en el segundo objetivo coprimario más angina con evidencia de isquemia⁽¹⁰⁾.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Salim Yusuf y fueron publicados simultáneamente en el *New England Journal of Medicine*. El estudio incluyó a 12.705 participantes, de los cuales 3.181 fueron asignados al tratamiento con rosuvastatina, 3.176 a candesartán-HCTZ, 3.180 al tratamiento combinado y 3.168 a doble placebo. De las características basales de la población se destaca que 46,2% eran mujeres, edad media de 65,7 años, 37,9% eran hipertensos con una media general de PA de 138,1/91,9 mm Hg y nivel medio del colesterol LDL de 127,8 mg/dl^(10,11).

En el primer grupo de tratamiento (rosuvastatina 10 mg/día), el primer objetivo coprimario fue significativamente menor que en el grupo placebo, 3,7% vs 4,8%; HR, 0,76, IC 95%, 0,64 - 0,91, p=0,002, con un número necesario a tratar (NNT) de 91 para prevenir un evento; al igual que el segundo objetivo coprimario: 4,4% vs 5,7%, HR 0,75, IC 95% 0,64 - 0,88, p < 0,001^(10,11).

En el segundo grupo de tratamiento no existieron diferencias significativas en el primer objetivo coprimario entre los que recibieron tratamiento antihipertensivo vs placebo: 4,1% vs 4,4%, respectivamente, HR 0,93, IC 95% 0,79 - 1,1, p=0,40. En el segundo objetivo coprimario tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos: 4,9% vs 5,2%, p=0,51^(10,11).

En el análisis por subgrupos predefinidos, que divide la PA sistólica inicial en tres partes, se mostró

que los participantes con PA en el tercio superior (>143,5 mm Hg) que recibieron tratamiento antihipertensivo tenían tasas significativamente menores del primer y segundo objetivo coprimario ($p=0,02$ y $0,009$, respectivamente), siendo neutral el efecto en el tercio medio e inferior según la cifra de PA basal^(10,11).

El tercer grupo de tratamiento combinado tenía menor porcentaje de eventos del primer objetivo coprimario comparado con placebo: 3,6% vs 5,0%, respectivamente; HR 0,71, IC 95% 0,56 - 0,9, $p=0,005$; NNT=72. Lo mismo sucedió para el segundo objetivo coprimario: 4,3% vs 5,9%; HR, 0,72; IC 95% 0,57 - 0,89; $p=0,003$; NNT de 63. También hubo diferencias significativas en cuanto al objetivo secundario, con una incidencia de 4,6% en el grupo de tratamiento combinado vs 6,5% en el grupo doble placebo; HR, 0,71; IC 95%, 0,57 - 0,87; $p=0,001$ ^(10,11).

En cuanto a los efectos adversos, a veces tan temidos, el estudio también resultó positivo. A pesar de que la tasa de dolores musculares fue significativamente mayor en el grupo estatinas (5,8% vs 4,7% con $p=0,005$), esto no se correlacionó con mayor abandono del tratamiento. Por el contrario, paradójicamente, el porcentaje de abandono del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo placebo (26,2% versus 23,7%, $p=0,001$). En cuanto a la rabdomiólisis, la tasa fue baja en los dos grupos. En el grupo estatinas la tasa de cirugía de cataratas fue mayor (3,8% vs 3,1% con $p=0,002$)^(10,11).

Los investigadores concluyen que la terapia combinada se asocia a una reducción significativa

de los eventos cardiovasculares en personas de riesgo intermedio y sin enfermedad cardiovascular⁽¹⁰⁾.

En diálogo con el Dr. Peter Block, la Dra. Eva M. Lonn destacó el evidente beneficio del tratamiento con estatinas en pacientes de riesgo intermedio y en prevención primaria y el tratamiento combinado (al cual denominan estrategia *poli-pill*) sobre todo en aquellos pacientes con cifras de PA en el tercio superior (>143,5 mmHg)⁽¹²⁾.

Luego de la presentación, el Dr. Yusuf declaró: “La mayoría de las guías de hipertensión arterial actualmente se centran en qué fármacos utilizar y qué PA objetivo alcanzar, con muy poco énfasis en la importancia de las estatinas en el tratamiento de pacientes con hipertensión”, y agregó: “Nuestro enfoque, que utiliza una asociación de dosis moderadas de dos antihipertensivos en combinación con una estatina, parece ser el tratamiento ‘explosivo’ en términos de reducción de eventos con pocos efectos secundarios⁽¹²⁾”.

Tal cual titula el editorial del *New England Journal of Medicine* que acompaña la publicación del trabajo “Más esperanza para la prevención con estatinas”, los Dres. Cushman y Goff resaltan que estos resultados apoyan un enfoque para el uso de estatinas más fundamentado en el riesgo basal del paciente que en el nivel de colesterol LDL (tal cual recomiendan las últimas guías), sumando más evidencia al uso de estatinas en prevención primaria⁽¹³⁾.

Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy

La extensión del estudio STICH (STICHES) se llevó a cabo para evaluar a largo plazo (10 años) los efectos de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Los criterios de inclusión fueron: FEVI $\leq 35\%$, enfermedad arterial coronaria pasible de CRM.

El estudio constaba de dos componentes, un grupo asignado a revascularización quirúrgica que fue diseñado para probar la hipótesis de que la CRM más tratamiento médico mejoraría la supervivencia en comparación con tratamiento médico solo; un segundo grupo asignado a CRM más reconstrucción ventricular quirúrgica en el que se establecía la hipótesis de que la CRM más reconstrucción ventricular disminuía la mortalidad por todas las causas comparada con CRM sola⁽¹⁴⁾.

En el análisis de datos del estudio STICH en el componente de revascularización quirúrgica no hubo diferencia significativa entre el grupo CRM y el

grupo de terapia médica en la tasa de muerte por cualquier causa, aunque las tasas de muerte por causas cardiovasculares y de muerte por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares eran menores entre los pacientes del grupo CRM⁽¹⁴⁾.

Desde julio de 2002 a mayo de 2007 un total de 1.212 pacientes con FEVI menor o igual a 35% y enfermedad arterial coronaria susceptible de CRM fueron asignados aleatoriamente a someterse a CRM más tratamiento médico (grupo CRM 610 pacientes, detalles adicionales sobre el procedimiento quirúrgico fueron publicados previamente), o solo tratamiento médico (grupo tratamiento médico, 602 pacientes)⁽¹⁵⁾.

Antes de realizarse las asignaciones a cada grupo de tratamiento el protocolo fue modificado para ampliar el período de seguimiento por otros cinco años para todos los pacientes pertenecientes al grupo de CRM. La mediana de seguimiento (incluyendo la extensión del estudio) fue de 9,8 años.

De los 602 pacientes asignados al azar al grupo de tratamiento médico, a 119 (19,8%) se les realizó CRM antes de la finalización del seguimiento a largo plazo; 66 pacientes (11,0%) fueron sometidos a bypass coronario dentro del primer año de seguimiento. El tiempo medio de CRM fue de 6,9 meses.

El objetivo primario del estudio STICHES fue muerte por todas las causas. Los objetivos secundarios predeterminados incluyeron muerte por causas cardiovasculares, muerte por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares, muerte por cualquier causa u hospitalización por falla cardíaca, muerte por cualquier causa u hospitalización por cualquier causa, muerte por cualquier causa o revascularización.

Los resultados presentados por el Dr. Eric J. Velazquez mostraron que el objetivo primario ocurrió en 359 pacientes (58,9%) del grupo CRM y en 398 pacientes (66,1%) del grupo tratamiento médico (HR CRM vs tratamiento médico 0,84; IC 95%, 0,73 - 0,97; p=0,02). Un total de 247 pacientes (40,5%) en el grupo CRM y 297 pacientes (49,3%) en el grupo de tratamiento médico murió por causas cardiovasculares (HR, 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,93; p=0,006). Se produjo muerte por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares en 467 pacientes (76,6%) en el grupo CRM y en 524 pacientes (87,0%) en el grupo de tratamiento médico (HR 0,72; IC 95%, 0,64 - 0,82; p < 0,001). La significación de los resultados entre los grupos de tratamiento fue evaluado por log-rank test, con ajuste para el estrato de la aleatorización⁽¹⁴⁾.

En conclusión, los resultados del STICHES le confieren un beneficio significativo a la CRM más tratamiento médico sobre solo tratamiento médico a diez años en lo que respecta a las tasas de muerte por cualquier causa, muerte por causa cardiovascular y muerte por todas las causas y hospitalización por causa cardiovascular en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Las guías de práctica clínica de 2012 de la American College of Cardiology Foundation (ACCF) y de la American Heart Association (AHA) incluyen una recomendación clase IIb para los pacientes con características clínicas similares a las de los pacientes del estudio STICHES: “CRM podría ser considerada con intención de prolongación de la supervivencia en los pacientes con disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección $\leq 35\%$) se encuentre o no presente miocardio viable⁽¹⁶⁾”.

Esta recomendación se basó en gran parte en los resultados del estudio STICH cinco años, que no logró mostrar un beneficio significativo de la CRM en relación con la mortalidad por todas las causas. Los datos del estudio STICHES a diez años sólidamente

apoyan una recomendación clase IIa de que la CRM es “probablemente beneficiosa” en estos pacientes⁽¹⁷⁾.

El Dr. Ignacio Ferreira González, editor jefe de la Revista Española de Cardiología, comenta que “los resultados de este estudio confirman la eficacia de la CRM en pacientes con enfermedad arterial coronaria y baja fracción de eyección, siempre que sea técnicamente factible, y la ausencia de beneficio relevante asociado a las técnicas de restauración ventricular en los pacientes con amplia disfunción ventricular anteroapical. Habría que destacar cierta prudencia respecto a la validez externa del estudio, pues fue condición del mismo que los cirujanos participantes tuvieran reportada una mortalidad operatoria <5% en la población similar a la del estudio”.

Sin embargo, en un artículo publicado recientemente en *New England Journal of Medicine* se manifiesta que los resultados de este estudio deben cambiar nuestro abordaje clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca; la identificación temprana de una posible causa isquémica de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo debe ser seguida con el potencial de mejorar a largo plazo la supervivencia a través de la CRM⁽¹⁷⁾.

Bibliografía

1. **American College of Cardiology.** ACC.16. 65th Annual scientific Session & Expo. Chicago:ACC; 2016 [consulta 19 Jul 2016]. Disponible en: <https://accscientificsession.acc.org/>
2. **Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al.** Rate Control versus Rhythm Control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; 374(20): 1911-21. doi: 10.1056/NEJMoa1602002.
3. **Healio, Cardiologytoday.** Rate, rhythm control strategies both effective in treating postoperative AF. Washington DC; 2016 [consulta 29 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.healio.com/cardiology/arrhythmia-disorders/news/online/%7Bf0b7a6f5-5a08-446e-9b20-4da-7ea1d029f%7D/rate-rhythm-control-strategies-both-effective-in-treating-postoperative-af>
4. For post-operative atrial fibrillation, 2 common treatments show equal outcomes. *Cleveland: Science New*; 2016 [consulta 29 Jul 2016]. Disponible en: <http://esciencenews.com/articles/2016/04/04/for.post.operative.atrial.fibrillation.2.common.treatments.show.equal.outcomes>
5. **Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al.** Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermedia-

- te-risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374 (17): 1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
6. **Moat NE.** Will TAVR become the predominant method for treating severe aortic stenosis? *N Engl J Med* 2016; 374(17):1682-3. doi: 10.1056/NEJMe1603473.
 7. **Thourani Vinod H, Kodali S, Makkar R, Herrmann H, Williams M, Babaliaros V, et al.** Transcatheter Aortic Valve Replacement versus Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: A Propensity Score Analysis. *The Lancet*. Published Online: 03 April, 2016.
 8. **Schofer J.** All over for valve surgery for intermediate-risk patients?. *Lancet* 2016; 387(10034):2170-1. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30122-2.
 9. **Gómez Doblas JJ.** Lo mejor del ACC16. 2016 Abr 2016 [consulta 2016 Jul 29]. En: *Revista Española de Cardiología Blog*. Madrid: Rev Esp Cardiol. Disponible en: <http://secardiologia.es/multimedia/blog/rec/7142-lo-mejor-del-acc16-estudio-sapiens-3>
 10. **Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, et al.** Blood-Pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2016; 374:2032-43. doi: 10.1056/NEJMoa1600177
 11. **Brauser D.** HOPE-3: Statins Lower CV Events in Intermediate-CHD-Risk Patients. New York; 2016 [consulta Jul 29]. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/861379#vp_2
 12. **Lonn EM.** HOPE 3 Trial. Washington: American College of Cardiology; 2016 [consulta 2016 Jul 29]. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/03/23/18/13/sat-8am-hope-3-bp-people-at-moderate-risk-acc-2016>
 13. **Cushman WC, Goff DC.** More HOPE for prevention with Statins. *N Engl J Med* 2016;374(21):2085-7 doi: 10.1056/NEJMe1603504
 14. **Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al.** Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1607-16. doi: 10.1056/NEJMoa1100356.
 15. **Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, Selzman CH, Lamy A, Beaver TM, et al.** Influence of baseline characteristics, operative conduct, and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Circulation* 2015;132(8): 720-30.
 16. **Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al.** 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): e44-164.
 17. **Guyton RA, Smith AL.** The New England journal of medicine Coronary Bypass – Survival benefit in heart failure. *N Engl J Med* 2016;374(16):1576-7. doi: 10.1056/NEJMe1603615

Electrocardiograma y repolarización precoz

Dra. María Victoria Ramos¹

Introducción

El patrón de repolarización precoz (RP) se consideró desde sus primeras descripciones un fenómeno benigno⁽¹⁾. Sin embargo, en las últimas décadas algunos estudios han postulado la existencia de asociación con mortalidad arrítmica. La principal dificultad radica en que no existe una definición exacta del término que permita comparar los resultados de los distintos estudios. En este artículo se intentará hacer un breve repaso de los principales aspectos vinculados a un tema controvertido con implicancias pronósticas y terapéuticas aún no aclaradas.

Repolarización precoz y sus definiciones

La RP ha sido definida de varias maneras a lo largo de los años, incrementando la complejidad del concepto. Mientras que en 2009 las sociedades cardiológicas internacionales la consideraban “una variante normal caracterizada por elevación del punto J y segmento ST rápidamente ascendente”⁽²⁾, en 2013 se publica un consenso de síndromes arrítmicos hereditarios que incluye la RP como elevación del punto J ≥ 1 mm en ≥ 2 derivaciones contiguas (inferiores o laterales)⁽³⁾. Sin embargo, esta definición tampoco esclarece algunos términos considerados en trabajos pioneros como la presencia de slur (o empastamiento) y notch (o muesca) del QRS (figura 1)⁽¹⁾.

Se ha propuesto considerar la RP como un término general que debe precisarse mediante una descripción de los hallazgos electrocardiográficos, a saber: la presencia de elevación del ST y sus características, muesca o empastamiento y las derivaciones involucradas.

Debido a la confusión y miríada de definiciones poco claras, Macfarlane y colaboradores, entre los

que figuran Antzelevitch, Haissaguerre, Rosso y Tikkanen (quienes han realizado aportes fundamentales al entendimiento de este tema), han propuesto un consenso que facilite futuros estudios de investigación⁽⁴⁾. Establece una terminología especial que considera el empastamiento y la muesca compuestos, respectivamente, por dos y tres elementos: comienzo (Jo - onset en inglés), pico (Jp) y terminación (Jt) (figura 2). Vale la pena aclarar que el grupo de consenso no llegó a un acuerdo en lo que respecta a la definición del punto J. En el caso del empastamiento, se acordó que existieran solo dos puntos de medida, Jp y Jt, ya que Jo y Jp son el mismo punto. La línea de base a partir de la cual se realiza la medición es el inicio del QRS (no el intervalo PR ni el TP). Por otro lado, la pendiente del segmento ST (que utilizamos para definir la presencia de síndrome coronario agudo con elevación del ST) se medirá a los 100 msec a partir de Jt. Cuando el segmento ST está por encima del Jt (a los 100 msec) se considera que está elevado.

Aclarados estos aspectos, se definirá que existe un patrón de RP en el electrocardiograma (ECG) si están presentes los siguientes puntos:

- 1) Presencia de muesca o empastamiento al finalizar el QRS, en la rama descendente de la onda R (la muesca debe encontrarse enteramente por encima de la línea basal así como el comienzo del empastamiento) (figura 3).
- 2) Jp debe ser $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas (excluyendo V1 a V3).
- 3) La duración del QRS debe ser < 120 msec. La presencia de elevación del ST no es un requisito, pero debe consignarse si existe o no. Con referencia al empastamiento, cuya detección puede

1. Cardiólogo en formación, tercer año. Centro Cardiovascular Casa de Galicia.

Correo electrónico: mariavictoriaramos@outlook.es

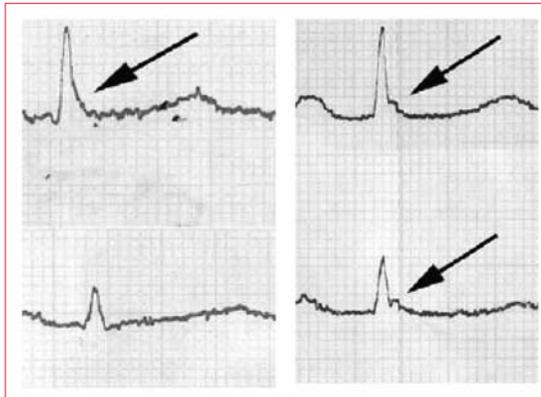


Figura 1. Repolarización precoz manifestada como empastamiento –trazos izquierdos– o notch del QRS –trazos derechos– (modificado de 13).

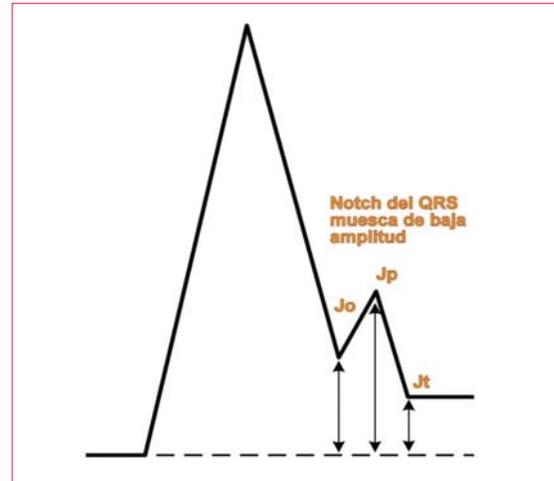


Figura 2. Realización correcta de medidas en RP con notch (modificado de 4).

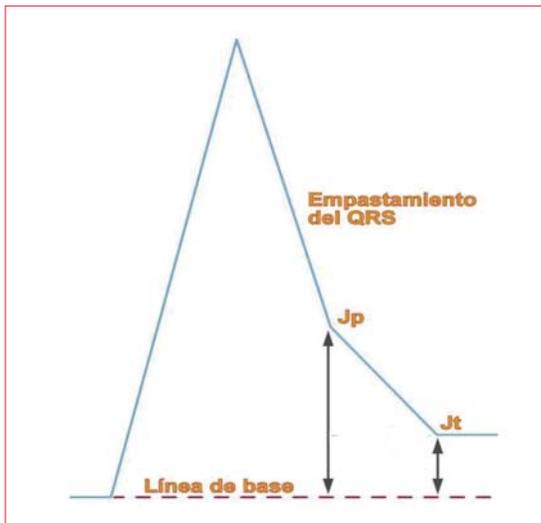


Figura 3. Realización correcta de medidas en RP con empastamiento (modificado de 4). Jo es igual a Jp.

ser dificultosa, se evaluará el ángulo formado entre la rama descendente de la R y la zona de supuesto empastamiento. Si es mayor de 10° , es de valor diagnóstico.

Mecanismos de la repolarización precoz

En las pasadas dos décadas se realizaron múltiples estudios para intentar dilucidar los fenómenos subyacentes a la RP⁽⁵⁾. Si bien la base fisiopatológica del fenómeno no ha sido completamente comprendida, la teoría prevalente propone un desbalance entre corrientes iónicas repolarizantes de potasio y despolarizantes de sodio y calcio (con predominio de la primera) que genera fenómenos de dispersión en la repolarización predisponiendo a arritmias polimórficas. Se ha atribuido el desencadenamiento de este fenómeno a la presencia de extrasístoles ventricula-

res con intervalo de acoplamiento muy corto originadas en el sistema His Purkinje⁽⁵⁾. Es interesante destacar que los mecanismos propuestos son similares en muchos aspectos a los que ocurren en pacientes con síndrome de Brugada. Se ha llegado a postular que ambos fenómenos son distintas manifestaciones de un espectro continuo y proponen la denominación síndromes de onda J^(5,6). Entre ellos, destacan las anomalías en las corrientes transitorias de salida de potasio (I_{to}), responsable de la fase 1 del potencial de acción. Normalmente la densidad de canales I_{to} en epicardio es levemente mayor que en endocardio, lo que produce cierta dispersión en la repolarización. Del mismo modo, se ha demostrado que la cara inferior posee mayor densidad de canales I_{to} , lo que contribuiría a la mayor susceptibilidad de la alteración en esta región para el desarrollo de fibrilación ventricular (FV)^(5,7). En casos patológicos el gradiente de dispersión puede incrementarse y desencadenar fenómenos arrítmicos gatillados por ciertas drogas, tono vagal o alteraciones electro-líticas. Además de los canales I_{to} , otros canales de potasio pueden jugar un rol en determinadas circunstancias. El canal sensible a ATP (I_{K-ATP}) aumenta su actividad en la isquemia, lo que explicaría el incremento del riesgo de FV en las primeras 48 horas luego del infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con RP en región inferior en ECG previos^(8,9). Se ha reportado que es un predictor independiente de FV durante el IAM, incrementando el riesgo seis veces en comparación con pacientes sin RP. Por otra parte, el canal de potasio activado por acetilcolina (I_{K-Ach}) predomina en momentos de tono vagal aumentado, como el sueño, y podría explicar el aumento de las ondas J en esta situación o luego de pausas posextrasistólicas (junto con el eventual desencadenamiento de arritmias).

La RP puede tener una base hereditaria. Estudios de cohortes observaron un riesgo mayor de padecer el fenómeno en familiares de pacientes afectados^(10,11). De los individuos con FV y RP, 16% tienen antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca (MSC)⁽¹²⁾. Existen reportes de mutaciones aisladas en genes que codifican diversos canales de potasio, sodio y calcio. Sin embargo, no se han identificado candidatos asociados de forma sistemática, por lo que se plantea que la herencia sea poligénica e influenciada por factores ambientales⁽¹²⁾.

Síndrome de repolarización precoz y asociación con muerte súbita

El síndrome de RP se refiere a la existencia del patrón ECG y el antecedente de FV idiopática⁽¹⁾. Es importante aclarar que el síndrome de RP es un diagnóstico de exclusión. En pacientes sobrevivientes a FV debe realizarse una evaluación inicial que incluya ecocardiograma, angiografía coronaria, resonancia magnética cardíaca y biopsia endocárdica en casos seleccionados, para descartar otras causas de FV⁽³⁾. También puede considerarse la utilización de test de provocación con drogas (epinefrina o bloqueadores de los canales de sodio).

Mientras que la MSC es un fenómeno poco frecuente, el patrón de RP existe en un número llamativo de individuos. Debido a las diferentes definiciones del término, no es de extrañar la amplia variabilidad en la prevalencia de RP. Considerando la definición de RP propuesta por Haissaguerre (elevación del punto J $\geq 0,1$ mV en ≥ 2 derivaciones contiguas –con exclusión de V1 a V3–, presencia de muesca o empastamiento del QRS), se analizaron los ECG en una cohorte prospectiva de 1.945 sujetos. La prevalencia estimada fue de 13%⁽¹³⁾. Independientemente de la disparidad en las publicaciones acerca de la prevalencia, es importante tener presente que afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes y atletas, con predominio del sexo masculino y raza negra⁽¹⁴⁾. Cuando se analizan poblaciones especiales (como atletas de elite), el patrón de RP puede estar presente en 31% de los individuos⁽¹⁴⁾. De este hecho se desprende la necesidad perentoria de determinar si la asociación con MS es una realidad. Lamentablemente, existen demasiadas interrogantes que obligan a considerar ciertos matices, donde algunos individuos tienen RP sin riesgo de MS y otros se presentan con resultados menos favorables.

Vale la pena reseñar los principales trabajos que dieron lugar a la controversia. El primero de ellos, publicado en 2008 por Haissaguerre y colaboradores, evaluó de forma retrospectiva en un estudio de casos y controles la presencia de RP. El resultado

evidenció que la RP era significativamente más frecuente en los pacientes con FV idiopática en comparación con los controles (31% vs 5%)⁽¹⁵⁾. Este estudio fue el primero en considerar la presencia de empastamiento o muesca para la definición y no requería elevación del segmento ST. En el mismo año, Rosso y colaboradores obtuvieron resultados similares en un estudio de casos y controles. La RP de localización ínfero-lateral fue significativamente más frecuente en los pacientes con FV en comparación con los controles sanos (42% vs 13% para inferior y 13% vs 1% para lateral –DI y aVL–)⁽¹⁶⁾. Los trabajos excluyen de forma sistemática los trastornos en derivaciones precordiales derechas (V1 a V3) para evitar la confusión con patrón de Brugada y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. El estudio poblacional más importante es el de Tikkanen y colaboradores. Evaluaron la prevalencia y el pronóstico de 10.864 individuos con un seguimiento mayor a 30 años. Concluyen que la presencia de RP inferior con segmento ST horizontal o descendente y punto J $> 0,2$ mV se asoció con alto riesgo de muerte arrítmica (riesgo relativo 2,98)^(15,17). La presencia de muesca versus empastamiento del QRS no implicó un aumento adicional del riesgo en este estudio. Sin embargo, otros trabajos parecen evidenciar que la presencia de muesca es más deletérea que el empastamiento^(9,18).

Como contrapartida, un metaanálisis de estudios observacionales que incluye los trabajos de Rosso, Haissaguerre y Tikkanen (entre otros), sugiere que el patrón de RP se asocia de forma consistente con un riesgo aumentado de muerte arrítmica pero no se asocia con muerte cardíaca o mortalidad por todas las causas. Al mismo tiempo, los autores concluyen que si bien el riesgo de eventos arrítmicos existe, su magnitud absoluta es baja (0,0007% por año)⁽¹⁹⁾. El mayor riesgo se observó en individuos con elevación del punto J $\geq 0,1$ mV en derivaciones inferiores y presencia de muesca del QRS. Vistos en su conjunto, los estudios de RP hasta el año 2003 son retrospectivos y concluyeron un pronóstico benigno para los portadores⁽²⁰⁾. A partir de 2008 predominan los estudios de casos y controles asociando invariablemente el patrón de RP con riesgo incrementado de MSC, a excepción del estudio de Uberoi, que es retrospectivo y evaluó los resultados a siete años^(7,21). Esto podría explicarse por la observación de que las curvas de sobrevida en individuos con y sin RP divergen a partir de los quince años y continúan divergiendo durante el seguimiento más prolongado⁽¹⁷⁾.

La RP constituye, en última instancia, un elemento de vulnerabilidad para el desarrollo de arritmias en presencia de factores desencadenantes.

Evaluación del riesgo

Es el eje fundamental sobre el que debe centrarse el clínico. A pesar de la información ambivalente aportada, debemos en primer lugar identificar el patrón de RP en el ECG y acto seguido evaluar los aspectos que pueden alertarnos de un paciente en riesgo. Deberán considerarse los antecedentes familiares de MS o arritmias y realizar una anamnesis y un examen físico del paciente. Si existe historia de síncope, el interrogatorio será exhaustivo para diferenciar la etiología arrítmica de la vasovagal (que es frecuente en jóvenes activos)⁽¹⁾. El otro polo es la valoración del ECG, donde algunos elementos previamente citados parecen conferir mayor o menor riesgo. Clásicamente el patrón “benigno” sería el de RP predominante en derivaciones precordiales (V4 a V6) con ascenso del ST supracóncavo y ondas T altas. Contrariamente, la RP inferior⁽¹³⁾ o lateral (DI y aVL), ondas J de gran amplitud, comportamiento dinámico pospauza o en bradicardia (aumento de la onda J o exageración del patrón) y ST horizontal o descendente, son elementos “peligrosos” a tener en cuenta. A pesar de que existe evidencia que prueba el incremento de riesgo en estas situaciones, considerados de forma individual tendrían un valor limitado (fundamentalmente en asintomáticos)⁽²²⁾.

El estudio electrofisiológico no ha demostrado su utilidad en la estratificación del riesgo. Incluso en sobrevivientes de MSC por FV idiopática solo un pequeño grupo será inducible a la estimulación ventricular programada^(22,23).

Como conclusión y guía se considera que la presencia del patrón de RP en un ECG de rutina en un individuo asintomático sin historia familiar de MSC, no requiere evaluación adicional⁽¹³⁾.

Tratamiento

El patrón ECG de RP en individuos asintomáticos no requiere intervención⁽³⁾. Si bien algunos fármacos, como la quinidina (mediante bloqueo del canal I_{to}) y el isoproterenol (por activación de corrientes de calcio, aumento de la frecuencia cardíaca e inactivación del canal I_{to})⁽²⁴⁾, han sido efectivos en la desaparición del patrón, hasta no contar con estudios que demuestren un efecto beneficioso en este grupo de pacientes, no deben administrarse por motivos puramente “cosméticos”.

Otra situación es el paciente con síndrome de RP, es decir, el patrón ECG y un evento arrítmico documentado (habiendo descartado la cardiopatía estructural y otras canalopatías). En este caso, el tratamiento estará orientado a la prevención secundaria mediante implante de cardiodesfibri-

lador. Aunado a ello, la recurrencia de episodios es frecuente (27%). En esta situación, la quinidina ha demostrado su eficacia en la prevención de recurrencias⁽²⁴⁾, mientras que la infusión de isoproterenol tiene su lugar en el tratamiento de la tormenta eléctrica (≥ 3 episodios de FV en 24 horas). En esta última situación los betabloqueantes, lidocaína y verapamilo, no son eficaces.

Conclusiones

Queda mucho para investigar acerca de esta entidad. Probablemente la nueva definición ayude a que los estudios sean comparables y permita obtener resultados más confiables. Por el momento,

Mensajes finales

- La mayoría de los estudios contemporáneos han concluido que la RP confiere riesgo incrementado de MS.
- Se ha propuesto una nueva definición de RP: presencia de muesca o empastamiento $\geq 0,1$ mV en ≥ 2 derivaciones contiguas y QRS < 120 mseg.
- El síndrome de RP (patrón en ECG asociado a FV idiopática) es un diagnóstico de exclusión.
- El hallazgo de patrón de RP en ECG obliga a estratificar el riesgo de MS evaluando antecedentes familiares y personales e historia de síncope.
- La presencia de RP en región inferior, muesca $\geq 0,2$ mV, ST horizontal o descendente y extrasístoles de acoplamiento corto son elementos de riesgo.
- El portador asintomático de RP sin historia familiar no requiere evaluaciones adicionales.

debe considerarse la presencia de RP en el ECG como un elemento a tener en cuenta en el enfoque global del paciente.

Bibliografía

1. **Patton K, EllinoR P, Ezekowitz M, Kowey P, Lubitz S, Perez M, et al.** Electrocardiographic early repolarization: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(15):1520-9. doi: 10.1161/CIR.0000000000000388
2. **Rautaharu P, Surawicz B, Gettes S, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al.** AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and in-

- terpretation of the electrocardiogram, part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association electrocardiography and arrhythmias committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2009; 119(10): e241-50.
3. **Priori S, Wilde A, Horie M, Cho Y, Behr E, Berul C, et al.** HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmias syndromes. *Heart Rhythm* 2013; 10(12): 1932-63.
 4. **Macfarlane P, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri H, Potse M, Rosso R, et al.** The early repolarization pattern: a consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(4): 470-7. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.033
 5. **Antzelevitch C, Yan G.** J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7(4): 549-58. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.006.
 6. **Antzelevitch C, Yan G, Viskin S.** Rationale for the use of the terms J-wave syndrome and early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(15): 1587-90. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.038.
 7. **Mahida S, Derval N, Sacher F, Berte B, Yamashita S, Hooks D, et al.** History and clinical significance of early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12(1): 242-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.09.048.
 8. **Junttila M, Tikkanen J, Kentta T, Anttonen O, Aro A, Porthan K, et al.** Early repolarization as a predictor of arrhythmic and nonarrhythmic cardiac events in middle-aged subjects. *Heart Rhythm* 2014; 11(10): 1701-1706. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.024.
 9. **Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Hayashi M, Noguchi Y, Sato A, et al.** Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(3): 506-13. doi: 10.1161/CIRCEP.111.966952.
 10. **Noseworthy P, Tikkanen J, Porthan K, Oikarinen L, Pietila A, Harald K, et al.** The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(22): 2284-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.003.
 11. **Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, MacFarlane PW, Rogers P, McKenna WJ, et al.** Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(3): 286-90. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.028.
 12. **Miyazaki S, Shah A, Haissaguerre M.** Early repolarization syndrome. A new electrical disorder associated with sudden cardiac death. *Circ J* 2010; 74(10): 2039-44.
 13. **Sinner M, Reinhard W, Muller M, Beckmann B, Martens E, Perz S, et al.** Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS med* 2010; 7(7): e1000314. doi:10.1371/journal.pmed.1000314.
 14. **Serra-Grima R, Doñate M, Álvarez-García J, Barradas-Pires A, Ferrero A, Carballeira L, et al.** Long-term follow-up of early repolarization pattern in elite athletes. *Am J Med* 2015; 128 (2): 192. e1-e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.017.
 15. **Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, De Roy L, et al.** Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2016-23. doi: 10.1056/NEJMoa071968
 16. **Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman M, Zeltser D, et al.** J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(15): 1231-38. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.010.
 17. **Tikkanen J, Anttonen O, Junttila M, Aro A, Kerola T, Rissanen H, et al.** Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2529-37.
 18. **Rollin A, Maury P, Bongard V, Sacher F, Delay M, Duparc A, et al.** Prevalence, prognosis, and identification of the malignant form of early repolarization pattern in a population-based study. *Am J Cardiol* 2012; 110(9): 1302-8.
 19. **Wu S, Lin X, Cheng Y, Qiang C, Zhang J.** Early repolarization pattern and risk for arrhythmic death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(6): 645-650. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.023.
 20. **Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA.** The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003; 115(3): 171-7.
 21. **Uberoi A, Jain NA, Perez M, Weinkopff A, Ashley E, Hadley D, et al.** Early repolarization in an ambulatory clinician population. *Circulation* 2011; 124(20): 2208-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047191.
 22. **Mahapatra SR, Chakraborty P.** An update on early repolarization syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2016; 15(5): 265-7. doi: 10.1016/j.ipej.2016.02.014.
 23. **Mahida S, Derval N, Sacher F, Leenhardt A, Deisenhofer I, Babuty D, et al.** Role of electrophysiological studies in predicting risk of ven-

- tricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(2): 151-9.
24. **Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, et al.** Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7): 612-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.044
25. **Ali A, Butt N, Sheikh A.** Early repolarization syndrome: a cause of sudden cardiac death. *World J Cardiol* 2015; 7(8): 466-75.

Novedad

“Ningún avance jamás se ha hecho en la ciencia, la política o la religión, sin controversia”. (Anónimo)

A partir de este número de la revista incorporamos una nueva sección enfocada en áreas de la cardiología/cirugía cardíaca en las cuales no está sellado el mejor proceder diagnóstico o terapéutico y sobre las cuales existe controversia. El Comité Editorial invitará a referentes en la temática a argumentar a favor o en contra de la situación propuesta. Posteriormente, cada uno de ellos tendrá oportunidad de refrendar o discutir el argumento de la otra parte. Aspiramos que a través del esfuerzo realizado por los autores en la defensa de su posición, los lectores dispongan de una opinión crítica del tema, enriquecedora, y que sirva de apoyo en su toma de decisiones.

¿Revascularización o tratamiento médico óptimo en el ángor estable?

Viñeta clínica

Paciente de 60 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes tipo 2. Trabajador de la construcción. Refiere historia de ocho meses de evolución dada por ángor de esfuerzo clase funcional II. Consulta hace cuatro meses y se le solicita centellograma sensibilizado por esfuerzo ergométrico, el cual fue suficiente y positivo para el diagnóstico de isquemia. En el mismo se detecta defecto reversible ápico-anterior que involucra aproximadamente el 15% del ventrículo izquierdo. Se realiza ecocardiograma que informa fracción de eyección de 60%. Se inicia tratamiento antiisquémico en base a atenolol, enalapril, AAS y atorvastatina. Con dicho tratamiento mejora su capacidad funcional pasando a ángor clase funcional I. Se realiza CACG que informa lesión severa de tres vasos con compromiso de tercio medio de arteria descendente anterior.

Pacientes con ángor estable y lesión severa de tres vasos se benefician de revascularización miocárdica

Dr. Juan José Paganini

Introducción

Estamos frente a un hombre de 60 años con múltiples factores de riesgo cardiovascular que se presenta con un ángor típico de esfuerzo. Por las características mencionadas presenta una probabilidad pretest elevada para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, el cual es confirmado mediante coronariografía. La presencia de ángor de esfuerzo duplica el riesgo de un evento cardiovascular mayor, por lo que debemos proceder a una estratificación de riesgo(1,2). Esta implica la evaluación clínica, la valoración de la función ventricular y de la anatomía coronaria.

En los pacientes con ángor estable siempre debe tenerse en cuenta que nuestros objetivos terapéuticos estarán centrados en el alivio sintomático, el tratamiento de la isquemia y el cambio de la evolución pronóstica.

Estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo implica evaluar la probabilidad de ocurrencia de eventos duros como muerte e infarto agudo de miocardio (IAM). Este proceso se centra en identificar aquellos pacientes que se beneficiarían con la revascularización miocárdica en la reducción de dichos eventos además del alivio sintomático. La presencia de hipertensión y diabetes son predictores de evolución adversa(2). Todo paciente con cardiopatía isquémica estable tiene indicación de tratamiento médico, adecuado e intenso; este ha demostrado disminuir los síntomas y mejorar la sobrevida(1).

La revascularización se indica con el objetivo de prevenir la muerte, infarto de miocardio, angina inestable y mejorar la calidad de vida(1). Revascularización y tratamiento médico son técnicas complementarias,

no competitivas. La probabilidad de muerte e IAM se correlaciona fuertemente con el número de vasos afectados⁽¹⁾. En este paciente, en que el tratamiento médico logró una mejora sintomática, el objetivo terapéutico de la revascularización se basa en la mejoría pronóstica. Tiene criterios de alto riesgo: varón, 60 años, hipertenso, diabético, con lesión severa de tres vasos y con un área de isquemia reversible mayor a 10%⁽⁴⁾. De acuerdo a las Guías europeas de revascularización miocárdica⁽²⁾, la indicación de revascularización en este paciente tiene una recomendación clase I con nivel de evidencia A.

Fundamentación de la revascularización

A pesar de que la revascularización precoz mejora la sobrevida en síndromes coronarios agudos, su rol en la enfermedad arterial coronaria no aguda es controversial⁽²⁾. Durante el proceso de toma de decisiones, el cirujano y el clínico deben sopesar el riesgo del procedimiento de revascularización (valorado por scores de riesgo) versus el riesgo de la no acción (considerando muerte cardíaca, infarto e insuficiencia cardíaca).

Distintos estudios observacionales muestran una fuerte relación entre la extensión de la isquemia y mortalidad o infarto con un beneficio significativo de la revascularización⁽¹⁾. En un estudio de 1.125 pacientes, con una media de seguimiento de 6,9 años, la presencia de isquemia mayor a 10% en la prueba de SPECT de esfuerzo se asoció de forma independiente con muerte o infarto de miocardio⁽³⁾. En estos pacientes la revascularización miocárdica se asoció a un aumento significativo de la sobrevida⁽⁴⁾.

El estudio MASS II incluye a 611 pacientes con enfermedad multiarterial proximal e isquemia documentada, los cuales fueron randomizados a cirugía, angioplastia (PTCA) o tratamiento médico óptimo (TMO). Los resultados a diez años muestran una mortalidad significativamente superior en los pacientes randomizados a TMO⁽⁵⁾.

Metaanálisis han mostrado información concordante en este sentido. El de mayor envergadura incluyó 28 estudios con un total de 13.121 pacientes. Sus resultados muestran mayor sobrevida en pacientes sometidos a revascularización (tanto cirugía como PTCA) en comparación con TMO aislado⁽⁶⁾.

¿Qué tipo de revascularización miocárdica?

Una vez establecida la indicación de revascularización debemos definir la estrategia de revascularización, quirúrgica o percutánea.

En el estudio observacional basado en el registro del estado de Nueva York se comparó la sobrevida a cinco años de pacientes con enfermedad multi-

vaso sometidos a cirugía (13.212 pacientes) y stents liberadores de drogas (20.161 pacientes). La diferencia global en sobrevida a cinco años no fue significativa (cirugía 78,5% vs PTCA 76%); sin embargo, luego de parear 8.121 pacientes de acuerdo a numerosas variables, la sobrevida a cinco años fue de 80,4% con cirugía y 73,6% con PTCA ($p < 0,001$). Las principales conclusiones de este estudio fueron: el beneficio en la sobrevida con cirugía se obtiene si hay enfermedad de la arteria descendente anterior y el beneficio global de la cirugía vs PTCA se hace significativo luego de los cinco años del procedimiento de revascularización⁽²⁾.

Existen diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis que comparan ambos procedimientos de revascularización, no logrando mostrar superioridad contundente en sobrevida entre una u otra técnica⁽²⁾. Sin embargo, un metaanálisis reciente que incluye seis estudios randomizados con un total de 6.055 pacientes, concluye menor mortalidad, IAM y nueva revascularización en pacientes sometidos a cirugía usando injertos arteriales en comparación con angioplastia (con balón, stent metálicos y liberadores de drogas)⁽⁷⁾.

El estudio SYNTAX, randomizado, multicéntrico (84 centros de Estados Unidos y Europa), dirigido por cirujanos y hemodinamistas, incluyó a 1.800 pacientes con lesión de tronco y tres vasos. En los 1.095 pacientes con lesión de tres vasos, la cirugía mostró menor mortalidad global (9,2% vs 14,6% $p=0,006$), menor muerte cardíaca (5,3% vs 9,0% $p=0,003$), menor IAM (3,3% vs 10,6% $p < 0,001$) y menos necesidad de nuevos procedimientos a cinco años⁽⁸⁾. Este ensayo generó un score coronariográfico que permite clasificar las lesiones coronarias de acuerdo a la complejidad de la enfermedad multiarterial. Cuanto más elevado el puntaje, más grave y difusa la enfermedad multiarterial. Se concluyó que en pacientes con score bajo (0 a 22) los riesgos de eventos cardiovasculares mayores (muerte o IAM, o stroke, o nueva revascularización) son similares para PTCA o cirugía. En cambio, aquellos con score de SYNTAX intermedios y altos mostraron resultados significativamente superiores con cirugía.

La diabetes como factor determinante del tipo de revascularización en la enfermedad multiarterial

El ensayo FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes Mellitus) es el único con suficiente poder para comparar cirugía vs PTCA (94% de stents con drogas) en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso (excluyendo la lesión de tronco). Con un SYNTAX score medio de 26 ± 9 se obtuvo

una superioridad de la cirugía en muerte e IAM, con las curvas divergiendo a partir de los dos años⁽⁹⁾.

Un metaanálisis publicado recientemente incluye trabajos en los cuales se comparan pacientes diabéticos sometidos a cirugía (incluyendo al menos un 80% de injertos arteriales) o PTCA (metálicos o liberadores de drogas). En este estudio se mostró una mayor sobrevida a cinco años con cirugía⁽¹⁰⁾. El análisis de distintos metanálisis permite establecer un beneficio de la cirugía en pacientes diabéticos a cinco años, en particular con el empleo de injertos multiarteriales y score SYNTAX elevado⁽⁸⁾. La revascularización usando múltiples injertos arteriales (ambas arterias mamarias o arteria radial) ha tenido detractores por la probabilidad de mayor incidencia de infección esternal profunda. Sin embargo, la cosecha esquelizada (dejando el pedículo linfovenoso) de las arterias mamarias ha minimizado este riesgo⁽⁹⁾.

Conclusión

En este paciente, varón, 60 años, diabético, hipertenso, con lesión severa de tres vasos, creemos que la indicación más apropiada es de revascularización miocárdica quirúrgica completa con el uso de múltiples injertos arteriales (arterias mamarias y radiales). De acuerdo a la evidencia, esto redundará en mayor sobrevida, menores eventos cardiovasculares mayores, menor requerimiento de nuevos procedimientos de revascularización y menor reaparición de angina a mediano y largo plazo.

Bibliografía

1. **Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al.** 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology Task. *Eur Heart J* 2013;34 (38): 2949–3003.
2. **Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al.** 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology(ESC)and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35(37) 2541–2619.
3. **Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al.** The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(20): 1872-82.
4. **Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS.** Comparison of the short term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission tomography. *Circulation* 2003; 107(23): 2900-7.
5. **Hueb W, Lopes N, Gersch BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al.** Ten-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) a randomized controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery. *Circulation* 2010; 122(10): 949-57.
6. **Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Grubert L, Brown DL.** The impact of revascularization on mortality in patients with non acute coronary artery disease. *Am J Med* 2009; 122(2): 152-61.
7. **Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C.** Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):223–30. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12844.
8. **Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al.** Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: 7-year follow up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014;35(40):2821-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehu213.
9. **Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al.** Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375–84. doi: 10.1056/NEJMoa1211585
10. **Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, et al.** Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary interventions in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(4):317–28. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70089-5.
11. **Sako EY, Brooks MM, Hardison RM, Schaff H, Frye RL, et al.** Coronary artery bypass in patients with type 2 diabetes: experience from the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(4): 1268-72.

Pacientes con ángor estable y lesión severa de tres vasos se benefician de tratamiento médico exclusivo

Dr. Rafael Mila

Introducción

Quien crea que comprende cabalmente la enfermedad coronaria es probable que esté equivocado.

Alcanza solamente con la edad y el hecho de ser diabético para catalogar al paciente de pertenecer al grupo de alto riesgo cardiovascular absoluto. Suma, además, el ser varón e hipertenso, lo que eleva el riesgo de presentar ataque cerebrovascular o enfermedad cardíaca a diez años a más de 20%⁽¹⁾. Si bien estas tablas no predicen riesgo individual, debemos considerar que el comportamiento de la enfermedad aterosclerótica será agresivo, con elevada probabilidad de eventos aterotrombóticos. Clínicamente se encuentra sintomático por angina típica, tiene un estudio funcional que demuestra isquemia de grado moderado a severo y se confirma mediante coronariografía que es portador de enfermedad arterial difusa con compromiso de tres vasos, estando la función ventricular conservada.

¿Qué dice la evidencia sobre el manejo clínico de este paciente?

El estudio COURAGE aleatorizó a 2.287 pacientes con cardiopatía isquémica crónica sintomática a una estrategia inicial conservadora: tratamiento médico óptimo (TMO) versus angioplastia más tratamiento médico óptimo (ATC+TMO)⁽²⁾. Luego de una mediana de seguimiento de 4,6 años, no hubo diferencia significativa en el punto final primario de mortalidad por cualquier causa e infarto de miocardio no fatal entre el grupo ATC + TMO vs TMO (19,0 vs 18,5% respectivamente; hazard ratio [HR]: 1,05; p=0,62). En un análisis de calidad de vida, 53% de los pacientes en el grupo ATC + TMO se mantuvieron libres de angina a tres meses en relación con 42% en el grupo TMO (p < 0,001), beneficio que se pierde a tres años; es decir, sin diferencia significativa en calidad de vida. Este estudio demuestra que la angioplastia puede ser diferida sin incremento de riesgo de infarto o muerte en comparación con el grupo de intervención temprana y que el beneficio en calidad de vida es modesto y transitorio.

Los investigadores del estudio BARI 2D aleatorizaron a 2.368 pacientes con diabetes mellitus 2,

portadores de cardiopatía isquémica crónica sintomática a revascularización (mediante angioplastia n=798 o cirugía [CRM] n = 378 más TMO) vs TMO (n=1.192)⁽³⁾. El end point primario sobrevida a cinco años no mostró diferencias entre ambos grupos (88,3% para el grupo revascularización vs 87,8% para el grupo de tratamiento conservador, p=0,97). Tampoco fue significativo el punto final secundario combinado: mortalidad, infarto de miocardio o stroke. Desde el punto de vida del análisis de calidad de vida, el grupo de revascularizados mostró una diferencia significativa, 66% de pacientes libre de angina a tres años en relación con 58% en el tratamiento conservador con una p=0,003. Cuando se analiza por separado revascularización percutánea versus quirúrgica se observa que el beneficio en síntomas se mantiene a cinco años en la cirugía, pero desaparece en el grupo de angioplastia, hallazgo concordante con lo mostrado en COURAGE (beneficio sintomático transitorio de la ATC).

Finalmente, en el estudio FAME2, se aleatorizaron 888 pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica sintomática a una estrategia de angioplastia guiada por FFR (reserva de flujo fraccional) + TMO en comparación con TMO⁽⁴⁾. Se incluyeron pacientes con al menos una estenosis coronaria limitante de flujo (FFR=0,80). El estudio se interrumpió tempranamente por el comité de seguridad a los siete meses de su inicio debido a una diferencia significativa entre grupos para el punto final primario (muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, hospitalización no planificada que condujera a revascularización urgente): 4,3% vs 12,7%, (p < 0,001) para angioplastia guiada por FFR y tratamiento conservador, respectivamente. Esta diferencia fue explicada exclusivamente por un incremento en la revascularización urgente, sin diferencias en infarto no fatal o muerte. Además, 52% de las revascularizaciones urgentes fueron explicadas solamente por la clínica sin ningún dato objetivo de isquemia. Resulta evidente que la revascularización urgente se vio condicionada por el hecho de conocer que el paciente poseía una estenosis coronaria severa cuya significación funcional fue confirmada por FFR y la misma no se trató (tratamiento

conservador), por lo que hubo bajo umbral para revascularizar de forma urgente. Este resultado se mantuvo a dos años⁽⁴⁾.

Los tres estudios demuestran que no existe evidencia a favor de tratar la isquemia en la cardiopatía isquémica crónica estable para mejorar el pronóstico. Si bien existe mejoría de calidad de vida, esta es transitoria si la revascularización se realiza de forma percutánea.

¿Existe tal vez un umbral de isquemia por encima del cual es beneficiosa la revascularización?

Los estudios observacionales del siglo XX sugieren que existe un beneficio de sobrevida con la revascularización temprana en pacientes con isquemia moderada a severa (>10%) en el centellograma de perfusión miocárdica. Los incrementos adicionales de isquemia podrían traducirse en mortalidad; sin embargo, no hay evidencia de que la revascularización orientada a mitigar la isquemia mejore el pronóstico⁽⁵⁾. Estos estudios son de una época donde el tabaquismo era mucho más prevalente que hoy día, no se hacía énfasis en los cambios de estilo de vida y no existían drogas modificadoras de evolución de la enfermedad, como estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. A pesar de esto, las guías de práctica clínica aún transmiten el concepto de revascularización guiada por isquemia y que el alivio de la isquemia mejoraría el pronóstico. En el estudio COURAGE hubo un subestudio de medicina nuclear que demostró la superioridad de la estrategia invasiva (PCI+TMO) en mejorar la isquemia en relación con TMO, sin embargo esta mejoría del quantum isquémico no se tradujo en reducción de eventos como infarto o muerte⁽⁶⁾.

La isquemia parece ser un marcador pronóstico más que un objetivo terapéutico. A los pacientes que tienen isquemia les va peor que a los que no la tienen, pero tratar la misma no altera el pronóstico. Si bien la fisiología aplicada en la hemodinamia a través del FFR ha permitido hacer tratamientos más precisos y de más bajo riesgo, esta revascularización solamente alivia síntomas y por un breve período de tiempo (2-3 años) sin mejora de sobrevida o disminución de infarto. ¿Pero realmente nos sorprende esto? Desde el punto de vista fisiopatológico, no. Las personas no mueren de isquemia crónica, mueren de isquemia aguda por accidentes aterotrombóticos, y estos se dan generalmente en placas de aterosclerosis excéntricas con remodelación positiva que no estenan la luz del vaso, es decir, no dan angina crónica estable. Creer que una angioplastia, ya sea con o sin stent, con o sin droga, con o sin stent bio-

reabsorbible, puede prevenir estos eventos y mejorar sobrevida es sencillamente no entender la enfermedad.

La cirugía de revascularización miocárdica tiene ventajas respecto a la angioplastia que explican que su beneficio se mantenga a largo plazo. Tiene más chances de lograr una revascularización anatómica completa y por el hecho de *bypassear* segmentos enteros de arteria protege de accidentes de placa en la arteria nativa proximal al abocamiento del puente, que es por lejos la topografía más frecuente de accidentes de placa. La diferencia sustancial entre la angioplastia y la cirugía es que esta puede proteger de nuevos eventos aterotrombóticos y progresión de la enfermedad obstructiva, mientras la angioplastia no.

Para la angioplastia es muy importante la fisiología para poder realizar tratamientos dirigidos, tratando menos lesiones con menos stents. En cambio, para la cirugía es más importante la anatomía, centrándose en el bypass de vasos anatómicamente lesionados.

Es muy interesante el estudio FREEDOM, que aleatorizó pacientes diabéticos con enfermedad de tres vasos a angioplastia o cirugía; el resultado fue francamente favorable a la cirugía⁽⁷⁾. Es llamativo que no hubo correlación con el score de severidad anatómica coronaria SYNTAX; es decir, que en pacientes diabéticos con enfermedad de tres vasos no sería necesario evaluar la complejidad de la enfermedad coronaria para decidir la estrategia de revascularización, la cirugía es superior a la angioplastia para todo escenario. Fisiopatológicamente tiene sentido, el diabético tiene enfermedad de carácter difuso y la cinética de eventos aterotrombóticos es agresiva, teniendo mejor resultado una revascularización que protege de nuevos eventos. El problema mayor que tiene la cirugía cardíaca es que “paga” su cuota de mortalidad a 5-10 años en período inicial cuando se da la intervención quirúrgica, mientras que el TMO “paga” las cuotas de mortalidad a lo largo de los 5 a 10 años. La sobrevida en diabéticos con enfermedad de tres vasos es similar para cirugía en relación con tratamiento médico, siendo inferior la angioplastia, por lo que las guías la consideran clase III, particularmente con score SYNTAX >22⁽⁸⁾.

¿Cuál ha sido la revolución en la cardiopatía isquémica crónica en los últimos 30 años?

La revolución ha sido la prevención secundaria moderna. El control de los factores de riesgo se asocia con una reducción de 50% en la mortalidad a cinco años en pacientes diabéticos con o sin revascularización⁽⁹⁾. De hecho, en el reporte a cinco años del es-

tudio SYNTAX, que compara angioplastia con stent liberador de paclitaxel contra cirugía en pacientes con lesión de tres vasos, los pacientes que recibieron TMO tuvieron una reducción de 36% en la mortalidad en relación con los pacientes que no recibieron TMO, independientemente del grupo al que pertenecía el paciente⁽¹⁰⁾. Es decir, no importa tanto si se operan o si se hacen angioplastia, lo que más importa en términos de pronóstico es si alcanzan o no objetivos de prevención secundaria. A este respecto, resulta preocupante que la revascularización genera en el paciente una falsa sensación de “curación”, que lo hace tender a abandonar la prevención secundaria. En todos los estudios esto es más marcado en la cirugía cardíaca en relación con la angioplastia.

El gran desafío de hoy día es lograr la adherencia de los pacientes a la prevención secundaria. Se fracasa en el primer mundo y se fracasa en Uruguay.

Creemos que existe una sobrevaloración de la revascularización como hito en una enfermedad que es arterial sistémica y que debe recibir un tratamiento modificador de su evolución. El paciente de la viñeta clínica cayó en lo que se denomina “casca da diagnóstico terapéutica”. Antes de dar chance a la instauración de TMO, con cambios en el estilo de vida y adaptación de su tarea a la situación de enfermedad, se avanzó en un estudio funcional de cuantificación de isquemia. Con el resultado del mismo se llegó a una coronariografía que mostró lesión de tres vasos y de acuerdo a la práctica convencional parece inevitable que terminará en revascularización.

Si bien existen guías de práctica clínica, las variaciones que se producen en la aplicación de las mismas es notable, variando en cinco veces la relación entre angioplastia y cirugía cardíaca dentro de un mismo país, bajo un mismo sistema de salud⁽¹¹⁾. En lo que tiene que ver con información a los pacientes, se ha reportado que 90% de los pacientes que se realizan una angioplastia en esta condición creen que es para mejorar su sobrevida y 88% para prevenir infartos. Si bien 66% sabe que el objetivo de la misma será también mejorar síntomas, solamente 1% sabe que ese es el único beneficio potencial.

El paciente que se reseña debe recibir TMO. El mismo ha sido efectivo mejorando su clase funcional. Debe adecuar su estilo de vida a la enfermedad intentando encontrar un trabajo acorde y llegar a los objetivos de prevención secundaria.

La revascularización debe ser con el objetivo de mejorar calidad de vida, no pronóstico, y esto debe ser adecuadamente informado al paciente. Si se op-

ta por revascularizar, debiera ser mediante cirugía cardíaca. La ATC en el paciente diabético con enfermedad difusa tiene resultados inferiores al TMO.

Los principales conceptos en la cardiopatía isquémica crónica están hoy en debate. La recomendación de los expertos es, hasta nueva evidencia, individualizar la decisión de revascularizar⁽¹²⁾.

Bibliografía

1. **Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al.** American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 acc/aha guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-73.
2. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
3. **Group BDS, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al.** A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-15.
4. **De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al.** Fractional flow reserve-guided pci versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991-1001.
5. **Cheng-Torres KA, Desai KP, Sidhu MS, Maron DJ, Boden WE.** Conservative versus invasive stable ischemic heart disease management strategies: What do we plan to learn from the ischemia trial? *Future Cardiol* 2016;12(1):35-44.
6. **Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al.** Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (courage) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117(10):1283-91.
7. **Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al.** Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375-84.
8. **Kolh P, Windecker S.** Esc/eacts myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J* 2014;3(46):3235-6.
9. **Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB, et al.** Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: The bari 2d trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(7):765-73.
10. **Iqbal J, Zhang YJ, Holmes DR, Morice MC, Mack MJ, Kappetein AP, et al.** Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting:

- insights from the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (syntax) trial at the 5-year follow-up. *Circulation* 2015;131(14):1269-77.
11. **Tu JV, Ko DT, Guo H, Richards JA, Walton N, Natarajan MK, et al.** Determinants of variations in coronary revascularization practices. *CMAJ* 2012; 184(2):179-86.
12. **Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB, Harrington RA, et al.** Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia: the case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(1):81-99
doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.056.

Respuesta al Dr. Mila

La cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte en nuestro país. Sin duda, el mayor cambio en los últimos 50 años ha sido el desarrollo de la revascularización miocárdica, que ha permitido mejorar la calidad y cantidad de sobrevida con mantenimiento de los resultados a largo plazo.

El objetivo de la revascularización miocárdica es *la mejoría sintomática y pronóstica*. Un paciente de alto riesgo es aquel que, sumado al tratamiento médico óptimo, requiere una revascularización porque tiene un riesgo elevado de muerte o infarto. Por lo que es clave la estratificación de riesgo.

En un estudio cuantitativo de predicción de riesgo cardíaco en seguimiento hasta diez años se demostró que la perfusión miocárdica (SPECT) en una prueba normal presentaba un riesgo de muerte o infarto no fatal a menor a 1%. Esto se incrementaba significativamente con un área isquémica total grande (6,1%)⁽⁴⁾.

Globalmente la presencia de diabetes en hombres con cardiopatía isquémica severa triplica el

riesgo de muerte⁽²⁾. La cirugía de revascularización miocárdica en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos con diabetes tipo 2 (BARI 2 diabetes trial) disminuyó la tasa de infarto de miocardio y la tasa combinada de muerte, infarto y stroke (22,4% cirugía vs 30,5% tratamiento médico $p < 0,001$) en comparación con el TMO⁽¹¹⁾.

El cardiólogo y el cirujano evalúan el riesgo del procedimiento vs el riesgo de abstenerse. Un paciente como el presentado, con riesgo quirúrgico estimado menor a 1% en cualquier medio, y, por otro lado, un riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor superior a tres veces, tiene una clara indicación de revascularización miocárdica. Por ser diabético, hipertenso, con una lesión severa de tres vasos y más de 10% de isquemia en los estudios de estrés⁽²⁾, tiene indicación clase I de revascularización miocárdica^(1,2). Dada la demostrada superioridad en cuanto a sobrevida del uso de injertos multiarteriales en este contexto clínico, esta debería ser la estrategia de elección.

Dr. J. J. Paganini

Respuesta al Dr. Paganini

Como bien menciona el Dr. Paganini, es relevante identificar el riesgo que tiene el paciente de presentar eventos duros, como ser muerte o infarto. Esto depende fundamentalmente del genio evolutivo de la enfermedad y de la única terapia modificadora disponible actualmente: el tratamiento médico. Coincidimos ampliamente en el concepto de que frente al diagnóstico de cardiopatía isquémica debe instaurarse tratamiento médico óptimo a todos los pacientes, siendo esta la única terapéutica indiscutiblemente asociada a mejoría pronóstica.

El quantum isquémico y la severidad de la afectación de la anatomía coronaria son dos factores que tienen implicancia pronóstica. Este es otro punto de coincidencia. Sin embargo, lo que no sabemos

hoy es si la revascularización orientada al alivio de la isquemia crónica modifica este hecho.

Existe marcada diferencia en los resultados de los estudios realizados en el siglo XX en relación con los del siglo XXI⁽¹²⁾. La revascularización no ha demostrado mejorar el pronóstico en la cardiopatía isquémica crónica y esto es motivo de controversia.

Esto se ve reflejado en la enorme debilidad de las citas, la (3) versa sobre score de calcio tomográfico y no tiene que ver con la afirmación expresada en el texto, y la (4) refiere a un estudio retrospectivo, unicéntrico, no randomizado, del siglo pasado, con pacientes referidos a centellograma, sin datos de anatomía coronaria o cumplimiento de tratamiento médico.

Respecto a la referencia al estudio MASS II, no es cierto que haya mostrado diferencia en mortali-

dad. Si demostró diferencia en su end point primario combinado, de todas formas, se trata de un estudio pequeño, unicéntrico, cuyo resultado no cambia la incertidumbre que existe respecto al potencial beneficio de la revascularización en este escenario.

Los metaanálisis que agrupan información de estudios del siglo pasado con la evidencia actual no tienen valor. La información contemporánea no permite recomendar la revascularización miocárdica con beneficio pronóstico.

Las expectativas están centradas en los resultados del ISCHEMIA trial (NCT01471522). El mismo lleva reclutados más de 2.000 pacientes de más de 300 centros en 30 países. Este ensayo clínico multicéntrico aleatorizado tiene el poder estadístico suficiente para responder a las interrogantes aquí planteadas. En pacientes con cardiopatía isquémica crónica y evidencia de isquemia moderada o severa con

síntomas controlables con medicación o asintomáticos, aleatoriza a dos ramas: estrategia invasiva precoz (coronariografía + ATC o CRM de acuerdo a decisión del *Heart Team*) más TMO vs TMO hasta fracaso del mismo. La anatomía coronaria será conocida de forma ciega mediante tomografía coronaria. Comprende la utilización de tecnología moderna como stents liberadores de droga y reserva de flujo coronario (*fractional flow reserve, FFR*). Su reclutamiento culminará en 2017 y el seguimiento mínimo es de tres años.

Hasta tanto deberemos pensar, discutir, individualizar y participar al paciente y su familia de una decisión importante como es la revascularización. Asumiendo que la misma es casi siempre postergable y de menor impacto que el tratamiento médico óptimo en cuanto al pronóstico.

Dr. R. Mila

De Archivos Brasileños de Cardiología: Nueva prueba combinada ejercicio-dipiridamol para cardiología nuclear en el esfuerzo insuficiente: apropiada sensibilidad diagnóstica manteniendo el pronóstico del ejercicio

Inés Vidal Cortinas, Mario Beretta, Omar Alonso, Fernando Mut

Este artículo fue publicado en Arq Bras Cardiol 2015;105(2):123-129.

<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150051> y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

Fundamento: el centellograma de perfusión miocárdica (CPM) presenta una reducida sensibilidad en pacientes que no alcanzan el 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista (FCMP).

Objetivos: intentando mantener la sensibilidad diagnóstica sin perder los datos funcionales del ejercicio, se desarrolló un nuevo protocolo combinado de ejercicio y dipiridamol (PCED). Nuestro objetivo fue evaluar la factibilidad y seguridad de este protocolo y comparar su sensibilidad diagnóstica con las de los protocolos convencionales de ejercicio y dipiridamol.

Métodos: a los pacientes que no alcanzaron una prueba de esfuerzo suficiente (PES) y sin contraindicaciones, se les administró 0,56 mg/kg de dipiridamol intravenoso durante 1 minuto, simultáneamente con el ejercicio, seguido de la inyección de ^{99m}Tc-MIBI.

Resultados: de los 155 pacientes incluidos, 41 se realizaron CPM con el PCED, 47 con una PES ($\geq 85\%$ de FCMP) y 67 con la prueba convencional de dipiridamol solo (DIP). Todos se realizaron coronariografía dentro de los tres meses. Se comparó la sensibilidad de los tres métodos de estrés para el diagnóstico de lesiones coronarias. Para estenosis $\geq 70\%$ el PCED tuvo 97% de sensibilidad, la PES 90% y el DIP 95% ($p=0,43$). Para lesiones $\geq 50\%$, la sensibilidad fue de 94%, 88% y 95%, respectivamente ($p=0,35$). Solo el 12% de los pacientes estudiados con PCED presentaron efectos colaterales, significativamente menos que con DIP ($p < 0,001$).

Conclusiones: el protocolo combinado propuesto es un método válido y seguro, con sensibilidad diagnóstica adecuada en los pacientes que no logran alcanzar la frecuencia cardíaca objetivo, manteniendo la información pronóstica del ejercicio y con menos efectos colaterales que el DIP.

Palabras clave: ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA
PRUEBA DE ESFUERZO
IMAGEN DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA/métodos
DIPIRIDAMOL/uso diagnóstico

Departamento de Medicina Nuclear de la Asociación Española. Montevideo, Uruguay.

Dirección de correo: Inés Vidal Cortinas. Presidente Giró, 2540. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: invi@montevideo.com.uy

Recibido: 6 de junio de 2014; revisado: 1 de enero de 2015; aceptado: 1 de enero de 2015.

Traducido con autorización de Arq Bras Cardiol 2015;105(2):123-129.

<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150051>

Introducción

Es bien conocida la reducida sensibilidad diagnóstica del centellograma de perfusión miocárdica (CPM) en los pacientes que no alcanzan una prueba de esfuerzo suficiente⁽¹⁻⁴⁾. Muchos laboratorios, en ausencia de contraindicaciones, suelen realizar una prueba con vasodilatador en estos pacientes, ya sea en la misma sesión o en una distinta. No obstante, este proceder consume tiempo y es costo-ineficiente dado que el personal debe realizar y monitorizar una segunda prueba de estrés completa.

Conocer la capacidad funcional es importante para el pronóstico de los pacientes evaluados por enfermedad arterial coronaria (EAC)⁽⁵⁻⁹⁾. Puede decirse lo mismo de la respuesta cronotrópica al ejercicio y de la velocidad de recuperación de la frecuencia cardíaca^(10,11). Por lo tanto, con el fin de mejorar la sensibilidad diagnóstica sin perder los datos funcionales de la ergometría, los pacientes con pruebas de esfuerzo insuficiente podrían beneficiarse de un protocolo combinado que usara vasodilatadores en adición al estrés físico. Otra ventaja sería que los pacientes no tendrían que ser trasladados de la cinta o la bicicleta ergométricas a una camilla donde esperar la recuperación antes de recibir el estímulo farmacológico.

Se ha reportado sensibilidad diagnóstica adecuada en pacientes con pruebas de esfuerzo insuficiente y limitada capacidad funcional, usando un protocolo combinado de ejercicio y dipiridamol⁽¹²⁾. Además, los efectos colaterales del dipiridamol son menos serios en los pacientes que al mismo tiempo realizan ejercicio⁽¹³⁻¹⁶⁾. Debe darse consideración adicional a la mejora de la calidad diagnóstica de las imágenes centellográficas que se consigue con la inyección simultánea del vasodilatador. Esto es debido a una disminución de la captación hepática e intestinal del radiotrazador, que suele ser elevada tras dipiridamol⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Los objetivos de nuestra investigación fueron:

- 1) Establecer la seguridad y la sensibilidad para el diagnóstico de EAC de un nuevo protocolo que combina el ejercicio con el dipiridamol administrado a lo largo de un minuto.
- 2) Validar el uso de ese protocolo en pacientes que realizan un esfuerzo insuficiente, comparando su sensibilidad diagnóstica con las de las pruebas convencionales: prueba de esfuerzo suficiente (PES) y prueba del dipiridamol solo (DIP).

Métodos

Desde marzo de 2004 todo paciente con CPM de esfuerzo insuficiente (que no alcanzara al menos el

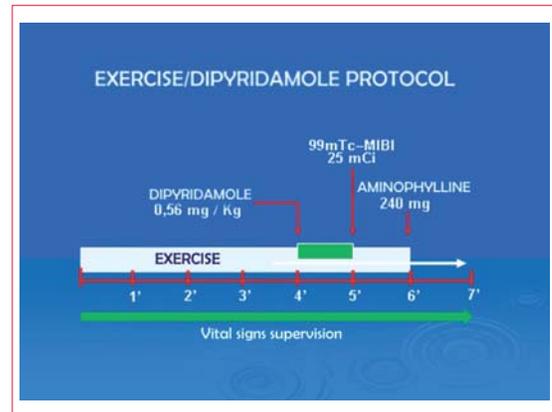


Figura 1. Representación esquemática del protocolo combinado propuesto.

85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista [FCMP] para su edad, calculada como 220-la edad en años) y que no presentara contraindicaciones al vasodilatador, recibió la inyección intravenosa (IV) de 0,56 mg/kg peso de dipiridamol durante un minuto, manteniendo mientras tanto el esfuerzo físico. Un minuto después de la finalización de la infusión del dipiridamol se administró ^{99m}Tc- metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc-MIBI) por vía IV a la dosis de 14 MBq/kg. Si el paciente no era capaz de continuar ejercitándose al esfuerzo máximo alcanzado, se disminuía la carga durante la infusión de dipiridamol. Esto permitió a todos los pacientes mantener algún nivel de ejercicio hasta el final de la prueba. Un minuto después de la inyección del trazador, se administraron 240 mg de aminofilina IV, siendo detenido el ejercicio al finalizar (figura 1).

Debido a la incorporación de este protocolo todos los pacientes fueron instruidos para ayunar al menos dos horas antes de la prueba y para abstenerse de cafeína y otras xantinas por un mínimo de 24 horas previas. Se obtuvo consentimiento informado en todos los casos. El ejercicio fue realizado en un cicloergómetro en posición vertical, añadiendo cargas de 150 o 300 kgm/min en cada etapa.

El protocolo incluyó la adquisición de una tomografía computada de emisión por fotón único (SPECT en inglés) sincronizada posestrés, aproximadamente 30-45 minutos después de la inyección del radiotrazador y, en día separado, de un SPECT sincronizado en reposo. Los estudios fueron obtenidos usando una gamma cámara de doble cabezal equipada con colimadores de alta resolución, rotación de 180°, 32 proyecciones, 40 segundos por proyección, 8 cuadros/ciclo, no rechazo por arritmia y una matriz de 64 por 64 con un zoom de 1,5. Estos estudios se reconstruyeron utilizando un algoritmo iterativo (OSEM), sin corrección de atenuación o radiación dispersa y se realinearon a lo largo del eje cardíaco. La interpretación de las imágenes

Tabla 1. Factores de riesgo en los tres grupos de pacientes

<i>Risk factor</i>	<i>Combined (n=41)</i>	<i>Exercise (n=47)</i>	<i>Dipyridamole (n=67)</i>	<i>P value</i>
Diabetes	13 (32%)	9 (19%)	19 (28%)	0,36
Hypertension	27 (66%)	31 (66%)	52 (78%)	0,28
Dyslipidemia	26 (63%)	27 (57%)	35 (52%)	0,52
Smoking	12 (29%)	9 (19%)	17 (25%)	0,53
BMI \geq 25	25 (61%)	16 (34%)	40 (60%)	0,01
Family history	15 (37%)	24 (51%)	34 (51%)	0,29

nes fue realizada por uno o más miembros del equipo médico. Los criterios diagnósticos se basaron en la presencia de defectos de la perfusión, siendo los reversibles considerados como isquemia, los fijos como infarto y los parcialmente reversibles como infarto asociado a isquemia. No se utilizó el análisis cuantitativo sino el análisis visual de observadores experimentados.

Incluimos los pacientes estudiados con CPM utilizando nuestro protocolo combinado ejercicio - dipiridamol (PCED), pacientes con PES y pacientes sometidos al DIP convencional (0,56 mg/kg durante 4 minutos). Todos los pacientes incluidos en esta investigación fueron estudiados en la primera mitad de 2012, siendo el criterio de selección que tuvieran una coronariografía realizada no más allá de tres meses después de la CPM.

Los efectos colaterales del nuevo protocolo fueron registrados y comparados con aquellos del DIP convencional.

Se determinó la sensibilidad diagnóstica del protocolo propuesto para lesiones coronarias severas (estenosis \geq 70% y \geq 50% en caso de compromiso del tronco coronario) así como para lesiones al menos moderadas (estenosis \geq 50%). La sensibilidad se calculó con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó el test de la t de Student para la comparación de las medias de la muestra y el test de chi cuadrado para la comparación de los datos categóricos entre los diferentes subgrupos. Las diferencias fueron consideradas significativas para $p < 0,05$ y los cálculos fueron realizados utilizando el programa GraphPad Prism, versión 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, EEUU).

Resultados

De 155 pacientes reclutados, el PCED fue seguido en 41 (73% sexo masculino, edad media 62,26 [DS=9,4] años). Cuarenta y siete pacientes [72% sexo masculino, edad media 59,8 (DS=9,2) años] realizaron una PES mientras que fueron sometidos al

DIP 67 pacientes [51% sexo masculino, edad media 64 (DS=9,2) años]. No hubo diferencias significativas en la edad media de los tres grupos de pacientes. Los factores de riesgo resultaron similares entre los grupos, excepto el sobrepeso que fue menos prevalente en el grupo de PES (tabla 1). No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de infarto de miocardio previo: 15 pacientes en el grupo PCED; 14 pacientes en el grupo PES y 22 pacientes en el grupo DIP ($p=0,79$).

Los pacientes que llevaron a cabo una PES alcanzaron una frecuencia cardíaca media más alta y desarrollaron un gasto metabólico mayor que aquellos que siguieron el protocolo combinado: 87% versus 70% de la FCMP y 5,8 (DS=1,56) versus 5,1 (DS=1,57) METs, respectivamente, cada uno con $p=0,03$. En los pacientes sometidos al PCED, la presión arterial sistólica media fue 180 mmHg (DS=27) al máximo esfuerzo y decreció a 152 mmHg (DS=24) tras la inyección de dipiridamol ($p < 0,001$), mientras que los valores de presión arterial diastólica media fueron 103 mmHg (DS=13) y 88 mmHg (DS=13), respectivamente ($p < 0,001$).

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes en la prevalencia de EAC, tanto en cuanto a la severidad de las lesiones como al número de vasos afectados (tabla 2). En 83% de los pacientes se encontraron lesiones coronarias severas (76% de aquellos sometidos al PCED, 83% de pacientes con PES y 87% con DIP). Tenían afectación de un vaso 42% de los pacientes, de dos vasos 23% y de tres vasos o su equivalente (tronco y coronaria derecha) 17%. El protocolo combinado tuvo una sensibilidad diagnóstica de 97% para las lesiones coronarias severas (95% IC: 83,2% a 99,5%), mientras que para la PES fue de 90% (95% IC: 75,8% a 97,1%) y para el protocolo DIP de 95% (95% IC: 85,8% a 98,9%), no habiendo diferencias significativas entre ellas ($p=0,43$) (figura 2). Las lesiones coronarias al menos moderadas estuvieron presentes en el 88% de la población total (85% de los pacientes sometidos al PCED, 87% de aquellos con

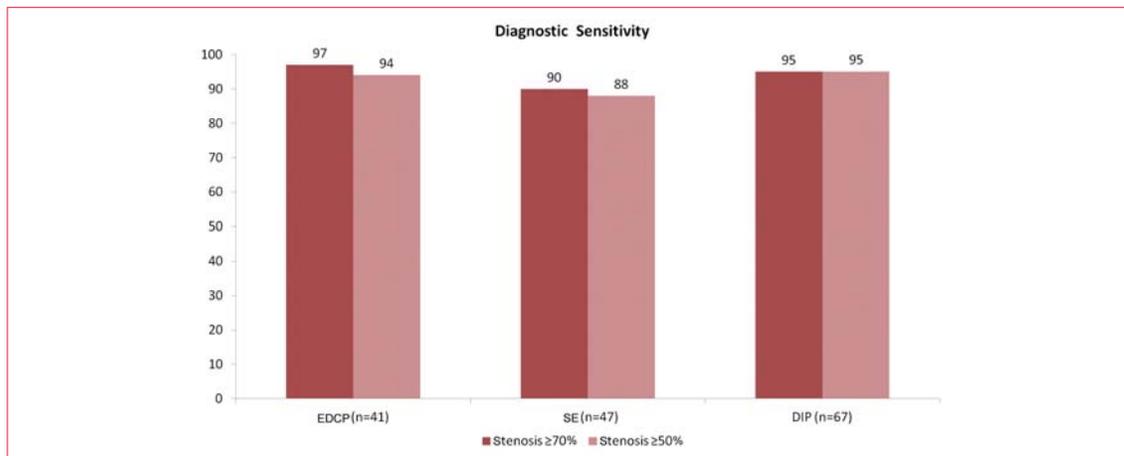


Figura 2. Comparación de la sensibilidad diagnóstica de los tres protocolos para estenosis coronarias $\geq 70\%$ y $\geq 50\%$.

PES y 91% de aquellos con DIP). El PCED mostró una sensibilidad de 94% para las lesiones coronarias moderadas (95% IC: 80,8% a 99,1%); la PES de 88% (95% IC: 73,8% a 95,9%) y el protocolo DIP de 95% (95% IC: 86,3% a 98,9%). Estas diferencias en la sensibilidad entre los distintos protocolos no mostraron significación estadística ($p=0,35$) (figura 2).

En cuanto a los efectos colaterales, 49 pacientes del grupo DIP (73%) presentaron uno o más. La cefalea estuvo presente en 40% de los pacientes, sensación de calor en 30%, debilidad en 22%, malestar gástrico en 10% y mareo en 6%. En cambio, el mareo fue el único efecto colateral presente con el PCED (cinco pacientes), generalmente en relación con una caída de la presión arterial. Estos resultados establecen una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). El mareo estuvo presente en cinco pacientes (12%) del PCED y en cuatro pacientes del grupo de DIP (6%) ($p=0,25$). Se encontró una caída media de la presión de 26 mmHg (DS 13,6) en los pacientes que no presentaron síntomas, mientras que el descenso fue 37 mmHg (DS 15) en los pacientes con mareo ($p=0,14$).

No se observó cambio del intervalo PR en el protocolo DIP ni en el PCED.

Discusión

La idea de combinar una prueba de esfuerzo insuficiente con el estímulo de dipiridamol a fin de alcanzar una adecuada sensibilidad diagnóstica, sin perder datos de la capacidad funcional, parece ser teóricamente correcta y haber logrado resultados prácticos positivos. Candell-Riera y colaboradores⁽¹²⁾ demostraron que la sensibilidad diagnóstica para lesiones coronarias del 50% de su protocolo combinado (89%) fue significativamente mayor que aquella de la prueba de esfuerzo insuficiente (71%) y comparable a la de la prueba de esfuerzo suficiente

(91%). Nosotros logramos resultados similares: la diferencia entre la sensibilidad diagnóstica de nuestro protocolo combinado y la de la PES para lesiones $\geq 50\%$ no fue significativa. También la comparamos con la del protocolo DIP y tampoco encontramos diferencias significativas. Sin embargo, no hicimos ninguna comparación con la sensibilidad diagnóstica de la prueba de esfuerzo insuficiente sola. Como regla general, en nuestro servicio no se realiza ceterlografía con esfuerzo insuficiente salvo cuando esta es específicamente solicitada por el médico tratante. Antes de la adopción del PCED, cualquier paciente que no conseguía llegar al menos al 85% de la FCMP, se colocaba en una camilla y tras 10-15 minutos era sometido a la prueba convencional con dipiridamol. Con el PCED se logra sensibilidad diagnóstica adecuada sin perder la información del ejercicio acerca de la capacidad funcional y la respuesta cronotrópica. Además, se acorta el tiempo total necesario para completar el procedimiento.

Candell-Riera y colaboradores⁽¹²⁾ administraron 0,56 mg/kg IV de dipiridamol a lo largo de 4 minutos durante la prueba de esfuerzo. Las principales diferencias con nuestro protocolo son que nosotros inyectamos la dosis en solo un minuto y que se utiliza en todos los pacientes que no alcanzan un esfuerzo suficiente, no solamente en aquellos que alcanzan menos de 5 METs. Elegimos acortar el tiempo de infusión porque la mayoría de los pacientes con pruebas de ejercicio insuficientes mostraban dificultades para seguir manteniendo el esfuerzo. A diferencia del trabajo de los autores antes mencionados, solamente se tomó en cuenta la frecuencia cardíaca y no los METs; cada vez que no se alcanzó el 85% de la FCMP –y en ausencia de contraindicaciones– se administró siempre dipiridamol. Nuestros resultados parecen validar los criterios seguidos por cuanto la sensibilidad diagnóstica del PCED no fue signifi-

Tabla 2. Prevalencia de EAC en los tres grupos

<i>Angiography</i>	<i>EDCP (n=41)</i>	<i>SE (n=47)</i>	<i>DIP (n=67)</i>	<i>Total (n=155)</i>	<i>P value</i>
Lesions ≥ 70%	31 (76%)	39 (83%)	58 (87%)	128 (83%)	0,45
3V	8 (20%)	6 (15%)	12 (18%)	26 (17%)	0,66
2V	8 (20%)	10 (21%)	19 (28%)	37 (24%)	0,51
1V	15 (37%)	23 (49%)	27 (40%)	65 (42%)	0,47
Lesions ≥ 50%	35 (85%)	41 (87%)	61 (91%)	137 (88%)	0,19
3V	12 (29%)	11 (23%)	15 (22%)	38 (25%)	0,71
2V	9 (22%)	8 (17%)	18 (27%)	35 (23%)	0,46
1V	14 (34%)	22 (47%)	28 (42%)	64 (41%)	0,48

tivamente diferente de la de la PES, aun cuando fueron incluidos algunos pacientes con un gasto metabólico medio mayor a 5 METs (5,1, DS=1,57).

Puede argumentarse que el efecto vasodilatador completo de dipiridamol podría no haberse alcanzado en todos los casos al momento de la inyección del radiotrazador debido al corto tiempo permitido para la acción farmacológica. Sin embargo, no se demostró diferencia en la sensibilidad en comparación con los protocolos convencionales. Este hecho permite asumir que la vasodilatación fue adecuada a los propósitos diagnósticos. Además, aun si la vasodilatación farmacológica no hubiera sido óptima, debe tenerse en cuenta que algún grado de vasodilatación ya estaba presente con el ejercicio y que la extracción miocárdica del radiotrazador no es lineal con el flujo, especialmente a altos valores⁽¹⁷⁾, por lo que un incremento marginal con el tiempo podría no haberse reflejado en las imágenes.

También confirmamos el hecho previamente demostrado de que la combinación de ejercicio con dipiridamol produce menos efectos colaterales que la utilización aislada de dipiridamol. Solamente 12% de los pacientes estudiados con el nuevo protocolo combinado presentaron mareo, lo cual puede estar asociado con una caída de la presión arterial. Este descenso (rápidamente compensado al acostar el paciente) podría explicarse por la sumatoria del efecto vasodilatador de dipiridamol con la disminución fisiológica de la presión resultante de la reducción o cese del ejercicio. De hecho, los pacientes con mareo tuvieron una baja más pronunciada, aunque no significativa, de la presión arterial sistólica. Por el contrario, la mayoría de los pacientes (73%) estudiados con el protocolo DIP experimentaron algún tipo de malestar, principalmente cefalea. La posición supina, habitual durante el estrés farmacológico convencional, permite mejor tolerancia a la hipotensión que la posición erecta. No obstante, no encontramos una diferencia estadísticamente sig-

nificativa entre ambos grupos con respecto a la presencia de mareo.

Al comienzo de la implementación del protocolo combinado generalmente se solicitaba al paciente que detuviera el ejercicio después de la inyección del MIBI. Seguidamente se iniciaba la administración de aminofilina. Con frecuencia observábamos una brusca caída de la presión arterial causada por el efecto vasodilatador del dipiridamol sumado al cese súbito del esfuerzo físico. Esto se resolvía colocando rápidamente el paciente en decúbito. En consecuencia, posteriormente decidimos instruir a los pacientes para que continuaran pedaleando, a un nivel inferior, hasta completar la infusión de aminofilina. Como resultado se redujo significativamente la prevalencia de mareo como efecto colateral, como se describe en este estudio.

Se ha demostrado que la asociación del ejercicio con dipiridamol mejora la calidad de las imágenes⁽¹³⁻¹⁶⁾. Aunque en nuestra investigación no fueron específicamente evaluadas las características de las imágenes de los diferentes protocolos, todas las imágenes fueron adecuadas a los propósitos diagnósticos de acuerdo a los criterios estándar de interpretación.

Hasta donde sabemos, a excepción de nuestro protocolo y el descrito por Candell-Riera y colaboradores⁽¹²⁾, todos los que combinan ejercicio con dipiridamol comienzan primero con el vasodilatador, siendo luego complementado con ejercicio, ya sea a baja intensidad o limitado por síntomas^(13,16,18). Sin embargo, esta secuencia no permite la monitorización clínica, lo que es más relevante en pacientes con síntomas relacionados con el ejercicio, ni una evaluación adecuada de la capacidad funcional.

Ahlberg y colaboradores⁽¹⁸⁾ refirieron que casi un tercio de los pacientes enviados para un CPM alcanzaron el 85% de su FCMP. Si esto se hubiese sabido de antemano, la estimulación con dipiridamol antes del ejercicio habría sido innecesaria. Estos autores de-

mostraron el valor pronóstico de su protocolo, que combina dipiridamol con ejercicio limitado por síntomas, pero reconocen limitaciones al no comparar con un grupo similar de pacientes con esfuerzo subóptimo o utilizando dipiridamol solo. Un editorial⁽¹⁹⁾ escrito acerca de su trabajo menciona la necesidad de un grupo control, tal como dipiridamol con bajo nivel de ejercicio, dipiridamol solo o ejercicio aislado. Además, destaca la falta de coronariografía para evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba. Por lo tanto, no es posible conocer si la prueba de dipiridamol/ejercicio limitado por síntomas mejora la sensibilidad diagnóstica para EAC en comparación con otros protocolos. Las mismas conclusiones se podrían extraer del análisis de los protocolos adenosina/ejercicio.

Un enfoque similar al nuestro ha sido posible con regadenoson, un fármaco vasodilatador que específicamente estimula los receptores A2a. En recientes trabajos de Parker y colaboradores⁽²⁰⁾ y Ross y colaboradores⁽²¹⁾ se administró regadenoson en inyección en bolo, en el pico de esfuerzo máximo, si el paciente no había alcanzado el 85% de su FCMP. Sin embargo, los individuos estudiados fueron enviados a una prueba farmacológica y aceptaron realizarse una prueba de esfuerzo como procedimiento adicional. Es decir, no se trataba de pacientes directamente asignados a un CPM con ejercicio que no alcanzaron la frecuencia cardíaca objetivo. Parker y colaboradores⁽²⁰⁾ refieren que 50% de sus pacientes fueron capaces de alcanzar 85% de la FCMP, mientras este era el caso en 62,5% de los pacientes de la serie de Ross y colaboradores⁽²¹⁾. Por consiguiente, por lo menos la mitad de sus pacientes no requirieron la administración de un estímulo vasodilatador puesto que el ejercicio fue adecuado. Esto pone de relieve una percepción médica frecuentemente errónea de la capacidad de ejercicio de los pacientes cuando se indican pruebas de perfusión. También apoya el diseño de un protocolo orientado a complementar una prueba de esfuerzo insuficiente, que al mismo tiempo preserva los datos funcionales pronósticos del estrés físico.

Por lo tanto, todo paciente referido a nuestro servicio para realizarse un CPM con esfuerzo es instruido para abstenerse de xantinas durante las 24 horas previas a la prueba, por si acaso hubiera que administrar dipiridamol en un protocolo combinado. A este respecto, compartimos la idea de administrar un vasodilatador cuando es necesario⁽²²⁾. Tanto Parker y colaboradores⁽²⁰⁾ como Ross y colaboradores⁽²¹⁾ demostraron que sus respectivos protocolos son factibles y seguros, y que se asocian con menos efectos colaterales en comparación con la administración solo de regadenoson. No obstante, sus pacientes no fueron sometidos a coronariografía, por lo que no se determinó la sensibilidad diagnóstica.

El presente trabajo prueba que nuestro PCED es factible, seguro, y más importante, que tiene una sensibilidad diagnóstica al menos semejante a la proporcionada por una PES o un DIP. Si unimos a ello la evaluación de los síntomas inducidos por el ejercicio, de los cambios del electrocardiograma, la capacidad funcional y la respuesta cronotrópica, podemos decir, parafraseando a Hendel y Frost⁽²²⁾, que con nuestro protocolo combinado trabajamos con una indicación no establecida, pero alcanzando el objetivo y con exactitud diagnóstica.

Limitaciones

Se estableció la anatomía coronaria de solamente unas pocas docenas de pacientes entre centenares sometidos al PCED porque la indicación de coronariografía dependió principalmente de un resultado positivo de la prueba nuclear, produciéndose un fuerte sesgo de referencia que explica la alta prevalencia de EAC. Esto fue un obstáculo obvio para evaluar la especificidad, la exactitud, así como los valores predictivos positivo y negativo de la técnica.

Conclusiones

Demostramos que nuestro protocolo combinado para CPM es bien tolerado y proporciona una sensibilidad diagnóstica al menos similar a aquellas de la PES o el dipiridamol solo. Mantiene la información pronóstica del ejercicio aun cuando la prueba de esfuerzo es insuficiente. Además, se puede completar en forma segura, en un tiempo menor que otros protocolos combinados con dipiridamol propuestos y cercano a aquel que utiliza regadenoson.

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Vidal I. Adquisición de datos: Vidal I, Beretta M. Análisis e interpretación de los datos: Vidal I, Mut F. Análisis estadístico: Alonso O. Escritura del manuscrito: Vidal I, Mut F. Revisión crítica del manuscrito en el contenido intelectual: Mut F. Supervisión como investigadora principal: Vidal I.

Potenciales conflictos de interés: no se informó ningún conflicto de interés relevante para este artículo.

Fuentes de financiamiento: no hubo fuentes de financiamiento externas para este estudio.

Estudio asociado: este estudio no está asociado con ninguna tesis ni trabajo de disertación.

Traducción: Dra. Inés Vidal.

Bibliografía

1. **Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E.** Effect of the exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(6):1477-86.
2. **Verzijlbergen JF, Vermeersch PH, Laarman GJ, Ascoop CA.** Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial perfusion imaging after dipyridamole combined with low-level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with non-diagnostic thallium-201 scans who exercise submaximally. *J Nucl Med* 1991;32(11):2071-8.
3. **Heller GV, Ahmed I, Tilkemeier PL, Barbour MM, Garber CE.** Influence of exercise intensity on the presence, distribution, and size of thallium-201 defects. *Am Heart J* 1992;123(4 Pt 1):909-16.
4. **Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Olona M, Palet-Balart J, Aguadé-Bruix S, et al.** Influence of ergometric parameters on the results of myocardial perfusion tomographic scintigraphy. *Med Clin (Barc)* 1997;109(11):406-9.
5. **Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS.** Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3.400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):641-8.
6. **Lauer MS.** Exercise electrocardiogram testing and prognosis: novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):401-14.
7. **Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE.** Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346(11):793-801.
8. **Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al.** Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-9.
9. **Miller TD.** Exercise treadmill test: estimating cardiovascular prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(6):424-30.
10. **Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF.** Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):215-21.
11. **Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF.** Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James women take heart project. *Circulation* 2010;122(2):130-7.
12. **Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, Olona M, Palet J, et al.** Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with 99mTc-MIBI SPECT: improved diagnostic yield in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):531-6.
13. **Casale PN, Guiney TE, Strauss HW, Boucher CA.** Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1988;62(10 Pt 1):799-802.
14. **Stern S, Greenberg ID, Corne RA.** Qualification of walking exercise required for improvement of dipyridamole thallium-201 image quality. *J Nucl Med*. 1992;33(12):2061-6.
15. **Brown KA.** Exercise-dipyridamole myocardial perfusion imaging: the circle is now complete. *J Nucl Med* 1993;34(12):2061-3.
16. **Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al.** Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 2001;8(6):652-9.
17. **Berman DS, Kiat H, Maddahi J.** The new 99mTc myocardial perfusion imaging agents: 99m-Tc-sestamibi and 99m.Tc-teboroxime. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):17-21.
18. **Ahlberg AW, Baghdasarian SB, Athar H, Thompson JP, Katten DM, Noble GL, et al.** Symptom-limited exercise combined with dipyridamole stress: prognostic value in assessment of known or suspected coronary artery disease by use of gated SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(1):42-56.
19. **Bybee KA, Bateman TM.** Symptom-limited exercise during vasodilator stress: best of both worlds? *J Nucl Cardiol* 2008;15(1):3-6.
20. **Parker MW, Morales DC, Slim HB, Ahlberg AW, Katten DM, Cyr G, et al.** A strategy of symptom-limited exercises with regadenoson-as-needed for stress myocardial perfusion imaging: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20(2):185-96.
21. **Ross MI, Wu E, Wilkins JT, Gupta D, Shen S, Aulwes D, et al.** Safety and feasibility of adjunctive regadenoson injection at peak exercise during exercise myocardial perfusion imaging: the Both Exercise and Regadenoson Stress Test (BERST) trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20(2):197-204.
22. **Hendel RC, Frost L.** Off-label, but on target: use of regadenoson with exercise (editorial). *J Nucl Cardiol* 2013;20(2):179-81.

Implante de marcapaso biventricular por vena cava superior izquierda persistente

Dres. Gonzalo Varela, Gustavo Tortajada, Sebastián Olaizola, Walter Reyes Caorsi

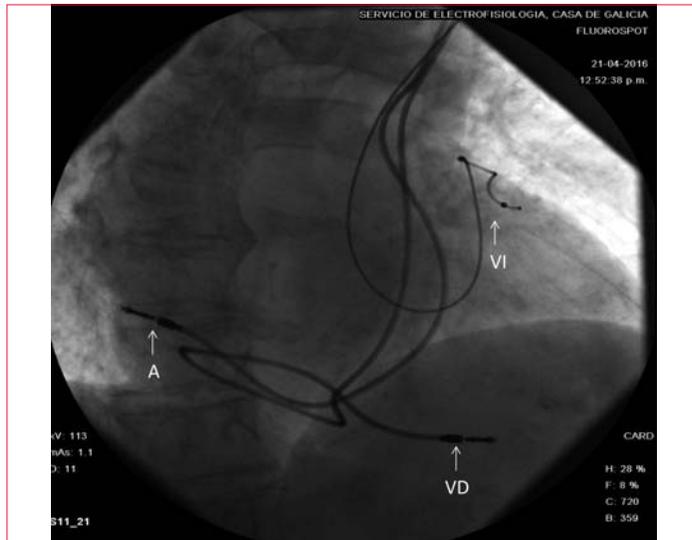


Figura 1. Implante CRT VCSI persistente. Oblicua anterior derecha (A: electrodo auricular, VD: electrodo ventrículo derecho, VI: electrodo ventrículo izquierdo).

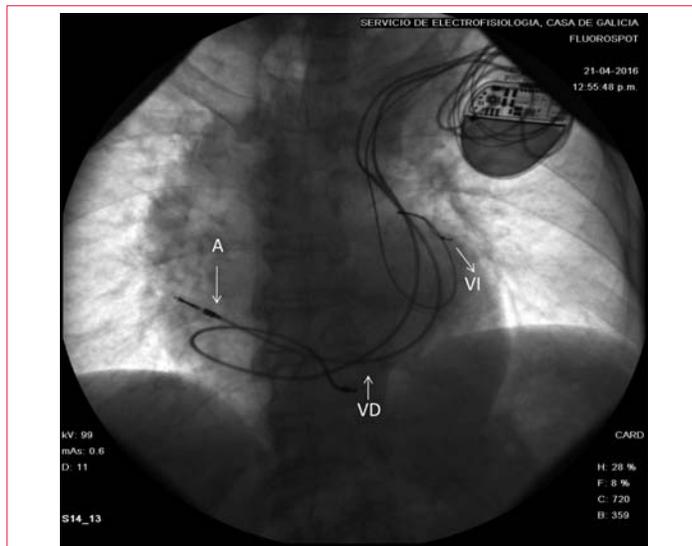


Figura 2. Implante CRT VCSI persistente. Oblicua anterior izquierda (A: electrodo auricular, VD: electrodo ventrículo derecho, VI: electrodo ventrículo izquierdo).

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 71 años portadora de miocardiopatía dilatada no isquémica, con indicación de terapia de resincronización ventricular: fracción de eyección severamente disminuida y bloqueo de rama izquierda con QRS > 130 ms. Se encontró persistencia de vena cava superior izquierda (VCSI), logrando implantarse los electrodos en lugares apropiados con excelentes umbrales.

La persistencia de la VCSI está presente en 0,3%-0,5% de la población general siendo la anomalía más frecuente de los vasos intratorácicos^(1,2). Esta vena deriva de la cardinal anterior izquierda y de las venas cardinales comunes. Se conecta a la aurícula derecha a través del seno coronario. Su importancia radica en la asociación con otras malformaciones cardíacas congénitas; en ausencia de estas suele ser asintomática y pasar desapercibida durante toda la vida. La evolución embriológica habitual de la VCSI es la involución, quedando como un remanente embrionario conocido como ligamento de Marshall. Este constituye una zona compleja desde el punto de vista electroanatómico, participando de la génesis y mantenimiento de arritmias. El reconocimiento de la VCSI es importante en el implante de dispositivos de estimulación cardíaca, generando una dificultad añadida al procedimiento⁽³⁾.

Bibliografía

1. **Pálinkás A, Nagy E, Forster T, Morvai Z, Nagy E, Varga A.** A case of absent right and persistent left superior vena cava. *Cardiovas Ultrasound* 2006;4:6. doi:10.1186/1476-7120-4-6
2. **González-Juanatey C, Testa A, Vidan J, Izquierdo R, Garcia-Castelo A, Daniel C, et al.** Persistent left superior vena cava draining the coronary sinus: report of 10 cases and literature review. *Clin Cardiol* 2004;27(9): 515-8.
3. **Placido R, Sousa J, Marques P.** CRT-D Implantation Through a Persistent Left Superior Vena Cava. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2014;14(3):165-6.

Cartas científicas

Hipotermia terapéutica posparo cardiorrespiratorio. Reporte de dos casos

Sr. Editor

La hipotermia terapéutica (HT) es la aplicación de frío con el objetivo de disminuir de forma controlada la temperatura corporal como medida de protección cerebral. El éxito del tratamiento se basa en conseguir y mantener una hipotermia inducida leve (entre 32 °C y 36 °C) durante un período de al menos 24 horas⁽¹⁾. Se aplica en el paro cardiorrespiratorio (PCR) por fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular sin pulso con recuperación de la circulación espontánea con score coma de Glasgow (SCG) menor de 8 tras 20 minutos posresucitación cardiopulmonar (RCP) en adultos de ambos sexos, con PCR intra o extrahospitalario, presenciado o no⁽¹⁾.

Caso 1

Paciente de sexo masculino, 42 años, fumador, sin otros antecedentes personales a destacar. Consulta en el Hospital de Minas por episodio de dolor precordial, donde instala PCR en FV; se desconocen tiempos y características de la RCP, recuperando circulación espontánea. Posresucitación, el paciente está en coma, con movimientos anormales e inestabilidad hemodinámica. El electrocardiograma (ECG) muestra ritmo sinusal (RS) e imagen de infarto agudo de miocardio (IAM) anterolateral con sobreelevación de ST de V1 a V5, DI y AVL. Se traslada a centro de terapia intensiva (CTI) en Montevideo. Al ingreso a CTI: paciente en coma, sin apertura ocular, sin gestos, sin reactividad espinal. SCG 3. Pupilas intermedias, reflejo fotomotor positivo bilateral. La cineangiografía (CACG) de urgencia muestra oclusión con imagen de trombo endoluminal en un tercio proximal de arteria descendente anterior (ADA), oclusión crónica de arteria circunfleja distal y lesión leve a moderada en un tercio proximal de ramo marginal. Se realiza angioplastia transluminal percutánea (ATPC) de ADA; se implanta stent. El ecocardiograma transtorácico (ETT) al ingreso evidencia extensa aquinesia apico-septal y de sectores medios de paredes inferior y posterior. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 20%.

Se realizó HT por 24 horas según protocolo de la unidad, con buena evolución (figura 1). Se extuba a los cinco días, con adecuada tolerancia clínica y gasométrica. Hemodinamia estable sin vasopresores.

SCG 15, sin déficit focal neurológico. Sin elementos de falla cardíaca ni de inestabilidad eléctrica. El ETT a los 12 días del primero muestra FEVI de 32%, con las alteraciones sectoriales descritas. Se otorga alta a sala a los 15 días de su ingreso a CTI.

Caso 2

Paciente de sexo masculino, 50 años, fumador intenso, estresado. Cardiopatía isquémica con IAM anteroseptal en 2005; se realizó APTC primaria sobre ADA con colocación de stent. Tratado con ácido acetilsalicílico 325 mg/día, clopidogrel 75 mg/día, atenolol 100 mg/día, atorvastatina 20 mg/día. En octubre 2014, presenta PCR fuera del hospital durante situación de estrés, recibiendo RCP con uso de DEA, constatándose FV que es revertida a RS luego de tres choques. Ingres a la unidad posresucitación.

Al ingreso no presenta apertura ocular, gestos faciales al estímulo nociceptivo, extenso-pronación de miembros, SCG 5. Pupilas intermedias, reflejo fotomotor positivo bilateral. Sin elementos de falla cardíaca. Hemodinamia estable. El ECG evidencia RS de 80 cpm, QS de V1 a V4 con supradesnivel del ST de 2 mm. CACG de urgencia: estenosis intrastent de ADA; se realiza APTC de la misma. Se aplica protocolo de hipotermia (figura 1), con necesidad de prolongarlo por 48 horas por ascenso térmico mayor a lo previsto durante fase de recalentamiento. El ETT 48 horas después evidencia VI dilatado con extensa zona de aquinesia septal anterior y posterior; FEVI 22%. Presentó como complicación neumonía asociada a la ventilación mecánica. Se extuba con buena tolerancia a los 20 días del ingreso. Se implanta cardiodesfibrilador. Alta de CTI a los 26 días de su ingreso, lúcido, y sin déficit neurológico.

Comentario

La recuperación neurológica sin secuelas o con secuelas mínimas luego de un PCR es poco frecuente⁽²⁾. Una RCP precoz y correcta, y las intervenciones durante las horas inmediatamente siguientes a la recuperación de la circulación espontánea son cruciales para lograr este objetivo. Existe evidencia que la utilización de la HT moderada (32 °C a 36 °C) pos PCR por FV mejora tanto el pronóstico neurológico como la mortalidad con recomendación clase I, nivel de evidencia B-R (estudios aleatorizados)^(1,3). Las guías de la American Heart Association 2015 avalan el uso de este tratamiento con recomendación clase I, nivel de evidencia B-R para pacientes en coma tras PCR por

zable seguir utilizando HT en los pacientes recuperados de un PCR. Estudios en curso tratarán de

determinar con mayor precisión el nivel y la duración óptima de esta terapia⁽⁹⁾.

Dres. Anabela Fernández, Jorge Castelli, Leonardo Marrubio
Centro de Tratamiento Intensivo. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.
Correo electrónico: anabelafm@telefonica.net

Recibido Abr 8, 2016; aceptado May 18, 2016

Bibliografía

1. **Callaway C, Donnino M, Fink L, Geocadin R, Golan E, Kern KB, et al.** Part 8: Post-cardiac arrest care: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015; 132(18 Suppl 2):S465-82.
2. **Nolan J P, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al.** Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology treatment, and prognostication. A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008; 79(3):350-79.
3. **Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M, et al.** Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33(2):414-8.
4. **Karibe H, Zarow GJ, Graham SH, Weinstein PR.** Mild intraischemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neuronal damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14(4):620-7.
5. **Siesjö BK.** Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988;16(10):954-63.
6. **Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eynhorn I, Wijman CA.** Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):113-119. doi: 10.1007/s12028-010-9412-8.
7. **Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al.** TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369(23):2197-206. doi: 10.1056/NEJMoa1310519.
8. **Lopez-de-Sa E.** ¿Qué hacer con los supervivientes de una parada cardíaca? ¿Inducir hipotermia o basta evitar la hipotermia? *Rev Esp Cardiol* 2015;68(5): 369-72.
9. **Viana Tejedor A.** Hipotermia terapéutica: ¿lo dejamos?. *Rev Esp Cardiol* 2015;15 (Supl D):20-4. doi:10.1016/S1131-3587(15)30029-7

Bloqueo de rama izquierda isquémico inducido por el ejercicio. Reporte de caso y revisión de sus implicancias pronósticas

Sr. Editor

En ocasiones, la ergometría evidencia otros fenómenos fisiológicos de suma importancia diagnóstica que van más allá del infradesnivel del segmento ST y el ángor. Describimos el caso de una paciente con cardiopatía isquémica multivaso que exhibe bloqueo de rama (BR) taquicardia-dependiente asociado a la isquemia inducida por el esfuerzo, discutiendo las implicancias pronósticas de este evento fisiológico a mediano y largo plazo.

Caso clínico

Paciente de 65 años, sexo femenino, sedentaria, hipertensa, dislipémica e hipotiroides, portadora de cardio-

patía isquémica. Hace diez años sufrió infarto de miocardio infero-posterior, se realizó angioplastia coronaria percutánea primaria con implante de un stent metálico sobre el segundo ramo marginal. Recibe tratamiento con tetrayodotironina, losartán, atorvastatina y aspirina a dosis plenas según las recomendaciones actuales⁽¹⁾, con buena tolerancia. Es derivada para una ergometría por angina crónica clase funcional II de cinco meses de evolución. Eco Doppler transtorácico: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)=65% (método elipsoide), motilidad global y segmentaria del VI normal, sin valvulopatías. En el gabinete de ergometría la paciente estaba normocoloreada, eupneica, índice de masa corporal (IMC): 31 kg/m², presión arterial (PA) = 140/80 mmHg, auscultación cardíaca central: ritmo regular de 75 cpm sin soplos, campos pulmonares libres. El electrocardiograma (ECG) basal se muestra en la figura 1.

Ergometría

Tras obtener el consentimiento informado por escrito se realizó un esfuerzo graduado y continuo en



Figura 1. Electrocardiograma basal de 12 derivaciones. Ritmo sinusal 75 cpm, auriculomegalia izquierda, probable zona inactivable septal, trastornos de la repolarización inespecíficos en proyección lateral, QT normal.

ciclo-ergómetro siguiendo protocolo de Astrand, bajo monitoreo ECG continuo y controles de PA en cada etapa del esfuerzo y en el posesfuerzo (PE). En la etapa II (300 kgm) la paciente instaló ángor e infradesnivel del segmento ST horizontal de 1 mm en V5, que alcanzó 1,5 mm en la etapa III (450 kgm, figura 2). Al primer minuto de esta etapa se registró extrasístolia ventricular en duplas y bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) intermitente, que se hizo permanente a una frecuencia de 125-130 cpm (figura 2). Al final de la etapa IV se registró una caída de la PA sistólica de 30 mmHg, que en este contexto obligó a suspender la prueba. Durante la recuperación, la conducción ventricular basal se restableció a una frecuencia de 95 cpm (intervalo RR: 630 ms). En la tabla 1 se resumen los datos clínicos, ECG y hemodinámicos obtenidos durante la prueba.

Angiografía coronaria

La angiografía coronaria confirmó la presencia de enfermedad coronaria multivazo (figura 3), tras lo cual la paciente fue derivada a cirugía de revascularización miocárdica.

La aberrancia es un fenómeno electrofisiológico caracterizado por la alteración transitoria de la conducción ventricular en ausencia de BR preexistente, preexcitación o efecto de drogas. En lo morfológico, adopta patrón de bloqueo completo de rama derecha en 75%-80% de los casos, siendo esta la regla en el corazón normal⁽²⁾. En lo fisiológico, se produce principalmente por bloqueo dependiente de frecuencia⁽³⁾.

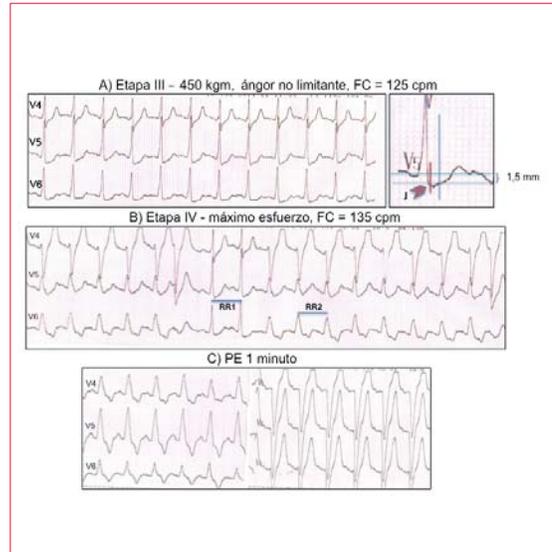


Figura 2. Electrocardiogramas registrados durante el esfuerzo y en la recuperación. Trazados ECG obtenidos a los 2 minutos de la etapa III del protocolo de Astrand, con una carga de 450 kgm (panel A). Obsérvese el infradesnivel del segmento ST de 1,5 mm en V5, medido a los 80 ms del punto J. El patrón de BCRI comienza a manifestarse en forma intermitente a una frecuencia de 120 cpm (panel B) y se hace permanente al final de la etapa III. Obsérvese que el intervalo RR durante la conducción ventricular normal (RR1) es igual al intervalo RR con morfología de BCRI (RR2). Panel C: ECG obtenido a los 3 minutos de la recuperación.

La velocidad de conducción en el miocardio específico depende de la tasa de aumento y amplitud máxima de la fase 0 del potencial de acción, variables que se relacionan directamente con el potencial transmembrana previo a la estimulación. Cuanto más negativo sea el potencial previo, más canales de cinética rápida de sodio estarán disponibles para la activación, más veloz será el influjo iónico y mayor la velocidad de conducción. Si, en cambio, el miocito recibe un estímulo anticipado (en fase 3), habrá menos canales de sodio disponibles para activarse, menor velocidad de ascenso en fase 0 y conducción más lenta del potencial de acción. Este fenómeno, denominado bloqueo taquicardia-dependiente o en fase 3, es la forma más común de BR dependiente de frecuencia⁽⁴⁾. A su vez, es frecuente observar un restablecimiento de la conducción basal a una frecuencia menor a la que aparece el BR. Esta situación, denominada fenómeno de enlace (*linking*), se atribuye a la activación transeptal oculta hacia la rama del His bloqueada, que persiste durante la desaceleración⁽⁵⁾.

Para diagnosticar un BR dependiente de frecuencia, el clínico debe analizar un registro ECG prolongado, detectando el momento exacto en que desaparece el patrón de BR, para entonces asumir que el QRS se estrecha en algún punto en torno a la

Tabla 1. Variables fisiológicas de interés registradas durante el protocolo de Astrand (basal, intraesfuerzo y hasta los 7 minutos PE)

<i>Etapas</i>	<i>Carga (km)</i>	<i>T (min)</i>	<i>FC (cpm)</i>	<i>PAS (mmHg)</i>	<i>PAD (mmHg)</i>	<i>Ángor (0/1/2)</i>	<i>DP (cpm/mmHg)</i>	<i>Infra-ST (mm)</i>	<i>Arritmias-trastornos conducción</i>	<i>Examen físico</i>
0	0	3	90	140	80	0	13.500	0	N	N
I	150	3	105	150	80	0	15.750	0	ESV aislada	N
II	300	3	120	160	80	0	19.200	1,0	ESV compleja, BCRI intermitente	N
III	450	3	130	180	90	1	23.400	1,5	BCRI permanente	N
IV	600	3	140	150	90	1	19.600	No válido	BCRI	N
IV-PE 1	0	1	115	170	80	1	-	No válido	BCRI	N
V-PE 2	0	3	105	150	80	0	-	No válido	BCRI	N
VI-PE 3	0	5	100	130	80	0	-	0,5	BCRI	N
VII-PE 4	0	7	95	130	80	0	-	0	N	N

T: tiempo; PE: posesfuerzo; FC: frecuencia cardíaca; PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente; DP: doble producto; ángor: 0=ausente, 1=no limitante, 2=limitante; infraST: infradesnivel del segmento ST; ESV: extrasistolia ventricular; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His; N: normal.

frecuencia cardíaca previa inmediata (longitud de ciclo crítica). Asimismo, para concluir que la conducción previa se produce desde las aurículas a los ventrículos, debe definir si todos los latidos con patrón de BR iban precedidos de onda P e intervalo PR similares a los latidos previos y posteriores.

El bloqueo taquicardia-dependiente o en fase 3 que observamos es la forma más frecuente de aberrancia paroxística. Sus manifestaciones clínicas son muy variables, yendo desde un bloqueo fascicular aislado al bloqueo auriculoventricular completo⁽⁶⁾. En este caso, la aberrancia asienta en una cardiopatía isquémica crónica avanzada, en la que suele existir una prolongación anormal del período refractario en alguna porción del sistema de His-Purkinje. Al aumentar la frecuencia cardíaca, el potencial de acción de las ramas del His no puede acortarse y, paradójicamente, el período refractario efectivo se prolonga. Como durante la aceleración el período refractario de la rama derecha se acorta más que el de la rama izquierda, la aberrancia suele adoptar morfología de BCRD a frecuencias más bajas y de BCRI a frecuencias más altas⁽⁷⁾.

En lo fisiológico, la aparición transitoria de un BR durante el ejercicio es una manifestación muy inusual de isquemia, que casi siempre se asocia con enfermedad de la arteria descendente anterior (ADA) proximal. KJ Boran y colaboradores describen una prevalencia de BR taquicardia-dependiente cercana a 0,45% en las pruebas ergométricas (n=8) en forma de bloqueo fascicular anterosuperior izquierdo (n=4), o posteroinferior izquierdo (n=2), BCRD con eje eléctrico normal o desviado a derecha (n=2), BCRD con eje eléctrico desviado a

izquierda (n=1) y bloqueo fascicular anterior izquierdo que evoluciona a BCRI (n=1). En todos los casos se comprobó estenosis severa de la ADA proximal antes del origen del primer ramo septal⁽⁸⁾. JP Bounhoure y colaboradores describen la aparición de BR taquicardia-dependiente en 32 de 16.500 pruebas de esfuerzo (prevalencia=0,002%); 78% de ellos con morfología de BCRI. En esta serie, la aparición de BCRI se correlacionó con enfermedad severa de la ADA proximal en 18/25 casos (valor predictivo positivo de 72%), especialmente cuando el BCRI aparecía a una frecuencia cardíaca menor a 120 cpm⁽⁹⁾. Debido a que la presencia transitoria de BCRI es un modelo de “memoria” cardíaca, las alteraciones en la repolarización que observamos al restablecerse la conducción normal deben ser interpretadas con cautela como signo de isquemia persistente (ver figura 2 y tabla 1).

El pronóstico de los pacientes con BCRI en fase 3 está signado principalmente por la presencia y severidad de la enfermedad coronaria^(9,10). En la cardiopatía isquémica multivaso con perfil estable que presenta nuestra paciente, los registros y ensayos clínicos han demostrado la superioridad de la cirugía de bypass sobre la terapia médica o el intervencionismo percutáneo en términos de mortalidad global, mortalidad cardíaca, infarto y necesidad de nueva revascularización⁽¹¹⁾, beneficios que son aún mayores cuando hay compromiso de la ADA proximal⁽¹²⁾. Por tratarse de un fenómeno eléctrico que se asocia con la isquemia extensa, la aparición de BCRI al esfuerzo *per se* no siempre representa una manifestación de daño severo o irreversible del sistema de conducción infrahisiano. En teoría, el tratamiento efectivo de la

isquemia en el territorio de la ADA disminuiría el riesgo de progresión a bloqueo auriculoventricular avanzado⁽¹⁰⁾. En décadas anteriores se sugería una asociación significativa entre los trastornos de la conducción ventricular preoperatorios y una menor sobrevida posquirúrgica a largo plazo^(13,14). Posteriormente, una revisión sistemática y metaanálisis publicada por Kumbhani y colaboradores comprobó que la cirugía de *bypass* coronario reducía sustancialmente la mortalidad alejada, aun cuando la tasa de trastornos de la conducción ventricular preopera-

torios era elevada⁽¹⁵⁾. Aunque se reconoce que la enfermedad coronaria aumenta la posibilidad de desarrollar BCRI permanente⁽¹⁶⁾, las grandes series publicadas no se han referido al BR intermitente previo, ya sea inducido por el ejercicio o en otras variantes fisiológicas^(9,10,15,17). Mientras tanto, el valor predictivo de los BR en fase 3 de causa isquémica en relación con la necesidad de marcapaso posoperatorio sigue siendo incierto.

Dres. Federico Ferrando-Castagnetto, Roberto Ricca-Mallada,
Erika Mirandetti, Alejandro Vidal, Lic. NC Pablo Marichal
Centro Cardiovascular Universitario,
Facultad de Medicina, UdeLaR.
Correo electrónico: federico.ferrando@gmail.com
Recibido Jun 19, 2016; aceptado Jul 1, 2016.

Bibliografía

1. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-239.
2. **Chilson DA, Zipes DP, Heger JJ, Browne KF, Prystowsky EN.** Functional bundle branch block: discordant response of right and left bundle branches to changes in heart rate. *Am J Cardiol* 1984;54:313.
3. **Fish C, Zipes DP, McHenry PL.** Rate dependent aberrancy. *Circulation* 1973;48:714-24.
4. **Issa Z, Miller JM, Zipes DP.** Intraventricular conduction abnormalities. In: *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a COMPANION to Braunwald's heart disease*. 1st ed. Elsevier, Philadelphia, PA; 2009. p. 143-46.
5. **Maury P, Duparc A, Heibrard A, Mondoly P, Rollin A, Delay M.** Reverse left septal activation during intermittent left bundle-branch block. Indirect proof for concealed retrograde left bundle-branch activation. *Journal of Electrocardiology* 2009;42:671-673.
6. **Josephson ME.** Intraventricular conduction disturbances. In: Josephson ME (eds.): *Clinical Cardiac Electrophysiology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 110-139.
7. **Kilborn MF, McGuire MA.** Electrocardiographic manifestations of supernormal conduction, concealed conduction, and exit block. En Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4ta ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, p. 733-738.
8. **Boran KJ, Oliveros RA, Boucher CA, Beckmann CH, Seaworth JF.** Ischemia-associated intraventricular conduction disturbances during exercise testing as a predictor of proximal left anterior descending coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;51(7):1098-102.
9. **Bounhoure JP, Donzeau JP, Doazan JP, Queyreau JM, Galinier M, Estrabaud M, et al.** Complete bundle branch block during exercise test. Clinical and coronary angiographic data. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991;84(2):167-71.
10. **Candell Riera J, Oller Martínez G, Vega J, Gordillo E, Ferreira I, et al.** Exercise-induced left bundle-branch block in patients with coronary artery disease versus patients with normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):474-80.
11. **Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al.** 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.
12. **Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al.** Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563-70.
13. **Zeldis SM, Morganroth J, Horowitz LN, Michelson EL, Josephson ME, Lozner EC, et al.** Fascicular conduction disturbances after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1978;41(5):860-4.
14. **Bateman TM, Weiss MH, Czer LS, Conklin CM, Kass RM, Stewart ME, et al.** Fascicular conduction disturbances and ischemic heart disease: adverse prognosis despite coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(3):632-9.
15. **Kumbhani DJ, Sharma GV, Khuri SF, Kirdar JA.** Fascicular conduction disturbances after coronary artery bypass surgery: a review with a meta-analysis of their long-term significance. *J Card Surg* 2006;21(4):428-34.
16. **Heinsimer JA, Irwin JM, Basnight LL.** Influence of underlying coronary artery disease on the natural history and prognosis of exercise-induced left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987;60(13):1065-7.
17. **Merin O, Ilan M, Oren A, Fink D, Deeb M, Bitran D, Silberman S.** Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(1):7-12.

Disfunción apical transitoria en el posoperatorio de cirugía de sustitución valvular mitral

Sr. Editor

El síndrome de balonamiento apical o miocardiopatía de takotsubo se corresponde con una disfunción ventricular transitoria y generalmente reversible, evidenciada en el electrocardiograma (ECG) por una afectación difusa que determina un supradesnivel del segmento ST y/o inversión de onda T, no asociada a territorios coronarios específicos^(1,2). La morfología del ventrículo izquierdo remeda, en los estudios de imagen, un dispositivo utilizado en Japón para la captura de pulpos (takotsubo), de allí su denominación.

Se asocia a situaciones de estrés y presenta como característica fundamental el compromiso difuso de la motilidad parietal, sin lesiones coronarias, de topografía predominantemente apical, asociado a una hiperdinamia basal compensadora^(2,3). La etiología no está completamente establecida, se describen, como probables mecanismos implicados, una respuesta anormal al estímulo catecolaminérgico y disfunción microvascular^(1,3,4). Recientemente ha sido incorporada como entidad propia en la clasificación de cardiomiopatías de la American Heart Association⁽⁵⁾. La mayoría de los casos y series publicados hacen referencia a pacientes no quirúrgicos. Sin embargo, existen pocos casos reportados en la literatura de disfunción apical transitoria luego de la cirugía cardíaca⁽⁶⁻⁹⁾. Curiosamente, la mayoría de estos están vinculados a pacientes sometidos a cirugía valvular mitral.

Presentamos un caso de disfunción apical transitoria (takotsubo) luego de sustitución valvular mitral en una paciente con antecedente de síndrome coronario agudo sin ST con coronarias normales.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 46 años de edad, antecedentes personales de prolapso valvular mitral, dislipemia, hipertensión y fiebre reumática. Presentó en 2010 un síndrome coronario agudo sin ST, realizándose una cineangiografiografía (CACG) que no evidenció lesiones coronarias. Refiere una historia de disnea de esfuerzo clase funcional III, disnea de decúbito, disnea paroxística nocturna, acompañado de ángor típico de cinco años de evolución. En mayo de 2015 se realizó un ecocardiograma transesofágico que informó: "Válvula mitral mixomatosa, engrosada, redundante, con prolapso de ambos velos, que determina una insuficiencia mitral severa, no observándose trastornos de la motilidad; FEVI normal con un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo de 51 mm".

Se indica tratamiento quirúrgico sobre válvula mitral. Por tratarse de una patología que involucra ambas valvas y por presentar características anatómicas y funcionales que determinan un riesgo considerable de recidiva en caso de reparación, se opta por una cirugía de sustitución valvular empleando una prótesis mecánica (paciente joven sin contraindicaciones para anticoagulación). Nueva CACG preoperatoria no evidencia lesiones coronarias significativas. El ECG preoperatorio no evidencia alteraciones (figura 1-A).

En febrero de 2016 se realiza sustitución valvular mitral con implantación de prótesis mecánica número 28, preservando el aparato subvalvular; tiempo de circulación extracorpórea 90 minutos, tiempo de clampaje 70 minutos. Sin complicaciones ni incidentes a destacar. El ecocardiograma transesofágico intraoperatorio mostró prótesis normofuncionante, sin fugas, con función sistólica normal.

ECG posoperatorio: ritmo sinusal con una frecuencia de 90 cpm, bloqueo auriculoventricular de primer grado, supradesnivel de segmento ST en derivaciones DI, aVL, V2 a V5 (figura 1-B). Ante la probabilidad de infarto agudo de miocardio perioperatorio se solicita ecocardiograma transesofágico que evidencia: "Aquiesia de todos los segmentos medio-apicales, FEVI 20%, prótesis mitral mecánica con gradiente medio de 2 mmHg, discos móviles. Resto sin particularidades" (figura 1).

Basados en elementos electrocardiográficos de isquemia transmural difusa y el hallazgo ecocardiográfico de un trastorno difuso de la contractilidad, de predominio medio-apical, sin respetar un claro territorio vascular, sumado al antecedente de ausencia de lesiones coronarias en la CACG reciente, se plantea el diagnóstico de miocardiopatía de takotsubo. En la evolución presenta tendencia a la hipotensión, por lo que se realiza tratamiento fisiopatológico de la disfunción contráctil de etiología isquémica, con fármacos inotrópicos y vasodilatadores coronarios,

A las horas se constata una renivelación de segmento ST, asociado a una mejoría en parámetros hemodinámicos, que permite el descenso del apoyo inotrópico (figura 1-C). Es extubada a las 8 horas de la cirugía. En la evolución inmediata no presenta alteraciones electrocardiográficas. En el ecocardiograma a las 24 horas se constata una notoria mejoría de la función sistólica, con una FEVI de 60%, sin trastornos sectoriales de la contractilidad. La paciente evoluciona favorablemente, sin otras complicaciones, y recibe el alta quirúrgica a los 10 días.

Discusión

Hasta el momento no existe consenso con respecto a los criterios diagnósticos de esta entidad. Investigadores de la Clínica Mayo han propuesto un conjunto de

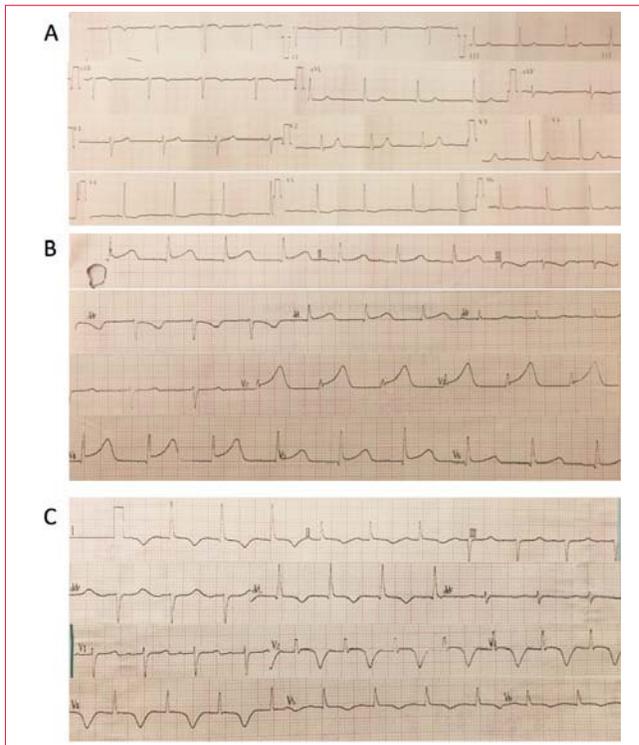


Figura 1. Trazado ECG de superficie. (A) ECG preoperatorio. (B) ECG control posoperatorio inmediato que evidencia supradesnivel de segmento ST difuso. (C) ECG control evolutivo, renivelación de segmento ST.

criterios que resultan los más utilizados en la actualidad⁽²⁾: 1) Hipoquinesia, disquinesia o aquinesia transitoria de segmentos medios ventriculares, con o sin compromiso apical, trastornos de la motilidad regional que se extienden más allá de un territorio vascular coronario; un evento estresante es un desencadenante frecuente, pero no siempre está presente. 2) Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de accidente de placa. 3) Nuevos cambios electrocardiográficos (elevación de ST y/o inversión de onda T), o elevación de troponinas. 4) Ausencia de feocromocitoma y miocarditis. Este caso cumple con los cuatro criterios: el patrón ecocardiográfico característico, ausencia de enfermedad coronaria, cambios dinámicos electrocardiográficos y ausencia de patología concomitante.

Tanto la etiología como la fisiopatología de esta afección no están del todo aclaradas; varios mecanismos han sido propuestos: espasmo arterial coronario, disfunción microvascular, cardiotoxicidad mediada por catecolaminas, entre otros^(1,2). El es-

trés físico y mental y también el estrés postraumático físico se han descrito como determinantes en su desarrollo^(1,3). Se han descrito casos puntuales de pacientes con miocardiopatía de takotsubo en posoperatorio de cirugía cardíaca⁽⁷⁻⁹⁾. La mayoría tiene en común la presentación luego de cirugía mitral, no estando clara la causa de esta asociación. A diferencia de reportes previos, este caso presenta la particularidad de tratarse de una paciente con un antecedente de síndrome coronario agudo, con coronarias angiográficamente normales, lo cual apoyaría la teoría del vasoespasmo como etiología⁽³⁾. La disfunción microvascular o la toxicidad catecolaminérgica son mecanismos que también podrían estar implicados y ser causantes de ambos cuadros clínicos^(3,5).

Aunque presenta una baja incidencia, es importante considerar la miocardiopatía de takotsubo en pacientes que presentan shock cardiogénico en el posoperatorio de cirugía cardíaca^(8,9).

A pesar de presentar un patrón ecocardiográfico característico se deben plantear diagnósticos diferenciales como la embolia aérea y la mala protección miocárdica. La embolia predomina en la circulación coronaria derecha, manifestándose como una disfunción contráctil segmentaria ligada a su territorio de vascularización (afectando principalmente el ventrículo derecho). La mala protección miocárdica durante la cirugía se manifiesta desde la salida de la circulación extracorpórea, y no de forma aguda como en este caso.

Los agentes inotrópicos pueden empeorar el cuadro clínico al determinar un aumento en el gradiente intraventricular^(3,6). Algunos autores respaldan el uso de betabloqueantes con el objetivo de aumentar el tiempo diastólico así como el volumen de fin de diástole ventricular⁽⁶⁾. Por otra parte, el uso de alfa-agonistas, como la fenilefrina, podrían incrementar la poscarga y por lo tanto determinar una disminución en el gradiente intraventricular, aunque su utilización es discutida^(3,6).

Si bien se trata de una complicación poco frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca, es necesario su conocimiento y comprensión, en función de lograr un rápido y preciso diagnóstico, con el objetivo de implementar medidas terapéuticas adecuadas que en algunos casos pueden diferir de la terapia convencional utilizada en la falla cardíaca de otra etiología.

Dres. Martín Antelo, Lucía Florio, Pablo Straneo, Álvaro Marichal,
Gerardo Soca, Juan José Paganini, Daniel Brusich, Víctor Dayan
Centro Cardiovascular Universitario, UdelaR
Correo electrónico: martin.antelo@hotmail.com

Recibido Jul 3, 2016; aceptado Jul 28, 2016.

Bibliografía

1. **Prasad A, Lerman A, Rihal CS.** Apical ballooning syndrome (takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155(3): 408-17.
2. **Madhavan M, Prasad A.** Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of takotsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 2010; 35(4):240-4.
3. **Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E.** Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur heart J* 2006; 27(13): 1523-9.
4. **Gabe ED, Bazán FP, Sartori FG, Segovia ME, del Pozo JF.** Recidiva de takotsubo. Una forma poco frecuente de presentación del síndrome coronario agudo. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2016 [consulta 11 Ago 2016];7(01):[aprox.4p.]. Disponible en: <http://www.revistacaci.org.ar/contenido/art.php?recordID=MTIw>
5. **Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D.** Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies an American heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113(14): 1807-16.
6. **Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T.** Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014;6(7):602-9
7. **Blázquez González JA, Ramírez Valdiris U, Silvestre García J, Mesa García JM.** Síndrome de takotsubo en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Primeros casos publicados. *Cir Cardiov* 2014; 21(3): 226-7.
8. **Chiariello GA, Bruno P, Colizzi C, Crea F, Massetti M.** Takotsubo cardiomyopathy following cardiac surgery. *J Card Surg* 2016; 31(2): 89-95.
9. **Pergolini A, Zampi G, Casali G, Madeo A, Visconti CL, Cipullo PL, et al.** Takotsubo syndrome after mitral valve replacement: Case report and brief review of the literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(2): 431-5.

Embolia pulmonar con hallazgo de trombo en tránsito

Sr. Editor

Presentamos el caso de un paciente de 57 años, sexo masculino, con antecedentes personales de trombosis venosa profunda (TVP) a los 30 años; recibió tratamiento con warfarina, suspendiéndolo sin controles posteriores. Consulta por disnea brusca y palpitaciones de 48 horas de evolución, presentando en la exploración física una taquicardia regular de 120 cpm con cadencia de galope sin otros elementos a destacar.

Electrocardiograma (figura 1): taquicardia sinusual de 120 cpm, onda P y PR normales, eje eléctrico no desviado, QRS 80 mseg, descenso difuso del segmento ST y supradesnivel en aVR y V1.

Como parte de la valoración se solicita ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT) (figura 2) que mostró trombo blando móvil en aurícula derecha (AD) que se insinúa a través del septum interauricular (SIA), lo que configura un trombo en tránsito (TT) a través de un foramen oval permeable (FOP). No se observa pasaje de contraste salino de izquierda a derecha (el trombo oblitera el FOP). Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica moderada. Alteraciones de la motilidad septal atribuibles a sobrecarga de presión en cavidades derechas (D-shape). Fracción de eyección de ventrículo izquierdo: 60%. Cavidades derechas dilatadas. Presión sistólica en arteria pulmonar: 40 mmHg. Disfunción sistólica del ventrículo derecho (VD).

Paraclínica: función renal, gasometría e ionograma normales. No se solicitaron biomarcadores

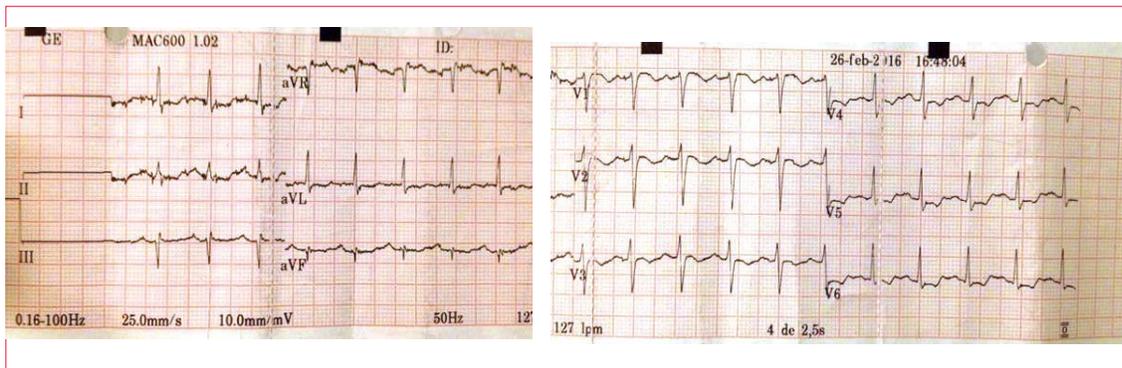


Figura 1



Figura 2

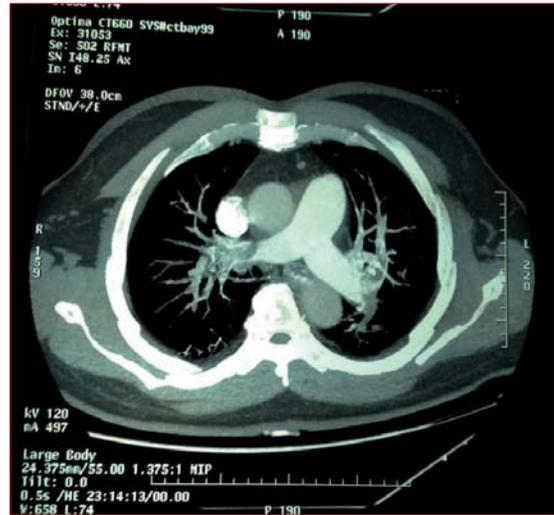


Figura 3

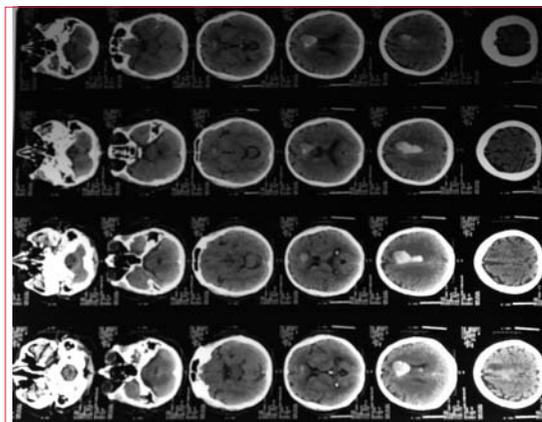


Figura 4

cardíacos. Angiotomografía de tórax: (figura 3) se observan imágenes de defecto de relleno a nivel de la rama derecha de la arteria pulmonar y en las ramas lobares y segmentarias de todos los lóbulos bilateralmente, compatibles con tromboembolismo pulmonar (TEP). Eco Doppler venoso de miembros inferiores (MMII): sin evidencias de TVP.

Con planteo de TEP de riesgo moderado (simplified Pulmonary Embolism Severity Index: sPESI= 1), signos imagenológicos de disfunción del VD y el hallazgo de TT se realizó tratamiento con fibrinolíticos (FBL): rTPA 100 mg i/v, lográndose una rápida mejoría en horas de la sintomatología cardiovascular (CV); un nuevo ETT no evidencia trombo intracardíaco.

A las 24 horas instala parálisis facial central derecha y disartria. Tomografía de cráneo (TC) (figura 4): hematoma agudo frontal izquierdo. En acuerdo con neurólogo se decide continuar con controles clínicos y tomográficos en 24 horas y suspender la anticoagulación, no considerándose indicación de drenaje. La TC a las 48 horas evidencia persistencia de hematoma frontal izquierdo, sin cambios significativos. Se decide mantener sin anticoagulación por 15 días.

Al noveno día del ingreso instala polipnea, Sat O₂ 88% ventilando al aire, taquicardia sinusal de 108

cpm y presión arterial de 140/90. Se inicia ventilación no invasiva y se realiza tomografía de tórax y abdomen que muestra TEP masivo en ambas arterias pulmonares e infarto renal derecho extenso. TC de cráneo muestra reabsorción parcial del sangrado a nivel frontal presentando sangre a nivel ventricular. Se reinicia anticoagulación con heparina sódica en infusión continua sin conseguir KPTT adecuados en las primeras 12 horas, por lo que se decide implante de filtro cava transitorio (Gunther Tulip) a nivel infrarrenal.

El paciente evolucionó posteriormente en forma favorable tanto en lo CV como en lo neurológico. Se reinició warfarina que debió suspenderse a los 15 días por INR 7,5 sin sangrados evidentes. De la valoración hematológica se destacan factores pro-trombóticos negativos, excepto homocisteína levemente elevada (25 µmol/L). Plaquetas 830.000/mm³ (BCR-abl, JAK2 negativos). Se otorga alta con internación domiciliaria a las cuatro semanas del ingreso bajo anticoagulación con warfarina.

Discusión

El hallazgo ecocardiográfico de una masa de forma serpiginosa, con movimiento caótico en cavidades derechas, es un hecho infrecuente. La mayoría de las veces corresponde a un trombo que ha migrado desde el sistema venoso de los MMII y conlleva una alta mortalidad, casi invariablemente por TEP masivo.

Los trombos pueden clasificarse en tipo A y B según sus características morfológicas, presentando riesgos diferentes⁽¹⁾. Los tipo A son serpiginosos o con forma de “gusano”, extremadamente móviles, pudiendo incluso observarse entrando y saliendo del VD a través de la tricúspide en cada ciclo cardíaco. La probabilidad de embolia es muy alta así como la mortalidad (44,7%), asociada en la mayoría de los casos a TEP. La presencia

de un FOP implica un peor pronóstico al agregar el riesgo de embolia paradójica. Pueden estar asociados a implante de electrodos (marcapasos), alimentación parenteral por vías centrales y TVP. Los tipo B suelen ser organizados y presentarse adheridos a la pared de la cavidad en la que probablemente se originaron. La probabilidad de embolia es baja.

El diagnóstico de un TT es una situación poco frecuente pero que conlleva un riesgo de muerte inminente del paciente⁽²⁾. El manejo es discutido dada la escasa evidencia al respecto. Las alternativas terapéuticas son: anticoagulantes (AC), FBL o embolectomía quirúrgica (EQ).

La mayor serie fue publicada en 2002 por Rose y colaboradores⁽³⁾, quienes realizaron un análisis retrospectivo de todos los casos reportados en lengua inglesa de trombos en cavidades derechas en el período comprendido entre 1966 y 2002. Se analizaron 177 pacientes que presentaban TT, de los que 98% presentó TEP. Con respecto al tratamiento: 35% recibió anticoagulación, 36% EQ, 20% FBL y 9% no recibió tratamiento. La mortalidad total fue de 27%. Según tratamiento: AC 28,6%, EQ 23,8%, FBL 11,3% y el grupo que no recibió tratamiento 100%. Este análisis evidencia la mejoría significativa de la supervivencia con el tratamiento.

Las Guías de embolia pulmonar aguda 2014⁽⁴⁾ de la Sociedad Europea de Cardiología señalan que en aquellos pacientes con trombos móviles en el corazón derecho, los beneficios terapéuticos de la trombolisis siguen siendo controvertidos. Se han descrito buenos resultados en algunas series, pero en otros informes la mortalidad a corto plazo superaba el 20% a pesar de la trombolisis. La EQ también se ha realizado con éxito en pacientes con TT. Se ha reportado un caso en nuestro país de un paciente tratado con ACO que presentó evolución favorable⁽⁵⁾.

Desde el punto de vista práctico, en la mayor parte de las series publicadas de TT los pacientes se encontraban

internados por TEP, por lo tanto los factores a considerar para definir el tratamiento son aquellos que connotan severidad: situación hemodinámica, índice de gravedad de la embolia pulmonar (sPEST), signos imagenológicos de repercusión sobre cavidades derechas y dosificación de biomarcadores, así como la presencia o ausencia de contraindicaciones para el uso de FBL. En este caso, el hallazgo ecocardiográfico hizo plantear el diagnóstico de embolia pulmonar (EP)⁽⁶⁾. Sin embargo, el riesgo de este paciente de acuerdo a dicho índice es intermedio. Actualmente la única indicación (clase Ib) de FBL en la EP es la presencia de hipotensión o shock. Sin embargo, existiría una tendencia a favor de su uso por sobre el de ACO aun en pacientes hemodinámicamente estables que presentan disfunción del VD y biomarcadores elevados⁽⁶⁾. El hallazgo de un TT agrava la situación y obliga a un tratamiento más agresivo.

En cuanto al manejo al alta en este caso deben resolverse tres factores: 1) posibilidad de manejo ambulatorio con anticoagulantes orales no anti-vitamina K (AVK), dados los malos resultados obtenidos con warfarina. El uso de rivaroxabán, apixabán o dabigatrán está probado como tratamiento a largo plazo de los pacientes con EP como alternativa a los AVK (IIa)⁽⁴⁾. En cuanto a la duración del mismo, considerando que el paciente tiene una EP no provocada, debería prolongarse más allá de los tres meses con evaluaciones sucesivas de riesgo/beneficio. 2) La permanencia del filtro cava implantado. Se trata de un dispositivo transitorio pero no está pautada su duración. Esto también estará supeditado al logro de una buena anticoagulación. 3) Eventual cierre del FOP en paciente con embolia paradójica demostrada y recurrencia del TEP.

Dres. Natalia Reborido, Juan Berutti, Alba Bonelli
Servicio de Cardiología. Asociación Española. Montevideo.
Correo electrónico: nataliareborido@gmail.com
Recibido May 2, 2016; aceptado Jul 31, 2016

Bibliografía

1. **Kronik G; The European Working Group on Echocardiography.** The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989;10(12):1046-59.
2. **Shah CP, Thakur RK, Ip JH, Xie B, Guiraudon GM.** Management of mobile right atrial thrombi: a therapeutic dilemma. *J Card Surg* 1996;11(6):428-31.
3. **Rose P, Punjabi N, Pearse D.** Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121(3):806-14.
4. **Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galié N, et al.** Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(1):64.e1-e45
5. **Meneses M, Fernández A, González V, Areco D, Montes de Oca O.** Tratamiento con heparina Na en un paciente con tromboembolismo pulmonar y trombo en tránsito a través de foramen oval permeable. *Rev Urug Cardiol* 2013; 28(3): 382-6
6. **Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al.** Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96(3):882-8.

El año 2015 en cardiología: insuficiencia cardíaca



Michel Komajda¹, Frank Ruschitzka²

Traducido y publicado con autorización.

European Heart Journal 2016; 37: 437-441 doi:10.1093/eurheartj/ehv/720

Preámbulo

En 2015 se presentaron y publicaron varios estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto reducida como conservada. La mayoría de ellos fueron neutros y no demostraron que los medicamentos o procedimientos estudiados arrojaran algún beneficio sobre los resultados. Sin embargo, aportan nueva información de importancia en cuanto a la búsqueda de nuevas drogas o procedimientos para el manejo de la insuficiencia cardíaca.

Servoventilación adaptativa en insuficiencia cardíaca y apnea del sueño central: ¿es perjudicial?

La alteración de la respiración en el sueño es común en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Se han descrito dos tipos diferentes de anomalías en el sueño: la apnea obstructiva y la apnea de origen central. La prevalencia de la apnea del sueño central, que se puede manifestar como la respiración de tipo Cheynes-Stokes, aumenta con la severidad de la insuficiencia cardíaca y se acompaña de peor evolución.

La finalidad de SERVE-HF fue evaluar los efectos de la servoventilación adaptativa (SVA) que

brinda soporte de presión inspiratoria servocontrolada, además de presión positiva espiratoria de la vía aérea en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa y con una fracción de eyección <45% que tuvieran predominantemente apnea de sueño central⁽¹⁾. En este ensayo se registraron 1.325 pacientes y se los aleatorizó a recibir SVA (666) o tratamiento de control (659). Los pacientes estaban catalogados predominantemente como Clase III de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) y fueron tratados según las terapias recomendadas. La incidencia del objetivo primario compuesto de muerte por cualquier causa, intervención cardiovascular de rescate, o internación no planificada por insuficiencia cardíaca, no difirió de manera significativa entre los dos grupos (HR=1,13; IC 95% 0,97-1,31; p= 0,10). La sorpresa fue constatar un aumento significativo de la mortalidad por todas las causas (HR=1,28; IC 95% 1,06-1,55; p=0,01) y de la mortalidad cardiovascular (HR=1,34; IC 95% 1,09-1,65; p=0,006) en el grupo SVA. Los hallazgos de SERVE-HF contrastan con la evidencia que surge de estudios pequeños previos que sugerían una mejora de la función del ventrículo izquierdo, de la calidad de vida y de la mortalidad.

Una posible explicación del aumento de la mortalidad cardiovascular es que la apnea del sueño central

1. Departamento de Cardiología, Hospital Pitié-Salpêtrière, Universidad Pierre y Marie Curie e IHU ICAN, Paris 75013, Francia.

2. Departamento de Cardiología, Centro Cardíaco Universitario, Universidad de Zurich, Zurich, Suiza.

* Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores de European Heart Journal o de la Sociedad Europea de Cardiología. Correspondencia: Michel Komajda. Correo electrónico: michel.komajda@psl.aphp.fr Publicado en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. El Autor 2016. Por permisos por favor dirigirse al correo electrónico: journals.permissions@oup.com.

Recibido el 30 de setiembre de 2015; revisado el 21 de noviembre de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015; publicación en línea el 4 de enero de 2016

European Heart Journal (2016) 37, 437-441 doi:10.1093/eurheartj/ehv/720

Tabla 1. Eventos de insuficiencia cardíaca en ensayos recientes con hipoglucemiantes

Estudio	Medicamento	No. de pacientes	Seguimiento (años)	Hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC)	Valor p
SAVOR	Saxagliptina	16.492	2,1	1,27 (IC 95% 1,07-1,51)	0,007
EXAMINE	Alogliptina	5.380	1,5	1,07 (IC 95% 0,79-1,46)	0,66
TECOS	Sitagliptina	14.671	3,0	1,00 (IC 95% 0,83-1,20)	0,98
EMPA-REG	Empagliflozina	7.020	3,1	0,65 (IC 95% 0,50-0,85)	0,002

puede ser un mecanismo compensatorio, y por lo tanto puede ser contraproducente reducir este patrón respiratorio adaptativo mediante SVA. La otra explicación planteada por Cowie y colaboradores es que la aplicación de presión de aire positiva puede alterar la función cardíaca, en particular en pacientes con baja presión capilar pulmonar enclavada. Por lo tanto, será importante ver en qué momento se presenta la muerte y si tuvieron lugar eventos fatales mientras los pacientes estaban bajo SVA, para determinar el potencial mecanismo nocivo.

Una importante implicancia de los resultados negativos de SERVE-HF es que este procedimiento no debería ya recomendarse a pacientes con insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y apnea del sueño central, y se debería interrumpir en los pacientes que actualmente están siendo tratados. Esto, sin embargo, no se aplica a la apnea obstructiva del sueño.

Hasta que se disponga de los resultados del ensayo que está actualmente en curso para estudiar la estimulación del nervio frénico, seguirá planteándose la interrogante de si otras técnicas que disminuyen la respiración de Cheynes-Stokes como ésta, serían beneficiosas o dañinas.

Agente hipoglucemiantes y riesgo de insuficiencia cardíaca: nuevos y tranquilizadores resultados

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (inhibidores de DPP4) han sido utilizados durante varios años en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. En 2013, la publicación de SAVOR-TIMI 53 hizo surgir la preocupación en cuanto a la seguridad de esta clase de medicamentos por la aparición de eventos de insuficiencia cardíaca⁽²⁾. Este gran ensayo incluyó a pacientes con diabetes mellitus y un evento cardiovascular previo o con alto riesgo cardiovascular; mostró que la seguridad cardiovascular general de saxagliptina era buena, exceptuando un 27% de aumento del riesgo de primer evento de hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca. No había ninguna explicación biológica plausible para esta observación. Sin embargo, esto planteó inquietud sobre el daño potencial, tanto más porque otro ensayo, EXAMINE, realizado en pacientes con diabetes mellitus que se presentaban con un síndrome coronario agudo, sugería una señal no significativa de aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con otro inhibidor de DPP4, la alogliptina (tabla 1)⁽³⁾.

gica plausible para esta observación. Sin embargo, esto planteó inquietud sobre el daño potencial, tanto más porque otro ensayo, EXAMINE, realizado en pacientes con diabetes mellitus que se presentaban con un síndrome coronario agudo, sugería una señal no significativa de aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con otro inhibidor de DPP4, la alogliptina (tabla 1)⁽³⁾.

Eso hizo que la publicación de TECOS, otro mega ensayo que incluyó 14.671 pacientes, fuera muy esperada⁽⁴⁾. Los pacientes incluidos tenían diabetes mellitus tipo 2, mayores de 50 años, padecían una enfermedad cardiovascular establecida, y una HbA1C basal de 6,5%–8%. Se los distribuyó aleatoriamente a recibir ya sea el inhibidor de DPP4 sitagliptina o tratamiento de control.

Tras 3 años de seguimiento no se observaron diferencias en la aparición de la variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, u hospitalización por angina inestable (HR=0,98; IC 95% 0,88–1,09; p < 0,001 para no inferioridad). Es importante destacar que la incidencia de insuficiencia cardíaca fue similar en los dos brazos, con un cociente de riesgo (HR) de 1,00 (IC 95% 0,83–1,20; p=0,98). Todavía no se comprende totalmente la explicación del efecto diferencial de sitagliptina y de saxagliptina sobre los eventos de insuficiencia cardíaca: es poco probable que sea debido a las diferencias en las poblaciones registradas en los dos ensayos, dado que los perfiles clínicos de los pacientes fueron bastante parecidos. Una posible explicación estaría dada por las diferencias en la afinidad de los dos inhibidores a los distintos sustratos de DPP4. Finalmente, en este ensayo muy grande no se puede descartar la intervención de las probabilidades.

Sea cual sea la explicación de base, los resultados de este gran ensayo de diabetes mellitus tipo 2 descartan un efecto de clase de los inhibidores de DPP4 sobre eventos de insuficiencia cardíaca, y por lo tanto son tranquilizadores en cuanto a la seguridad de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente o en alto riesgo de padecerla.

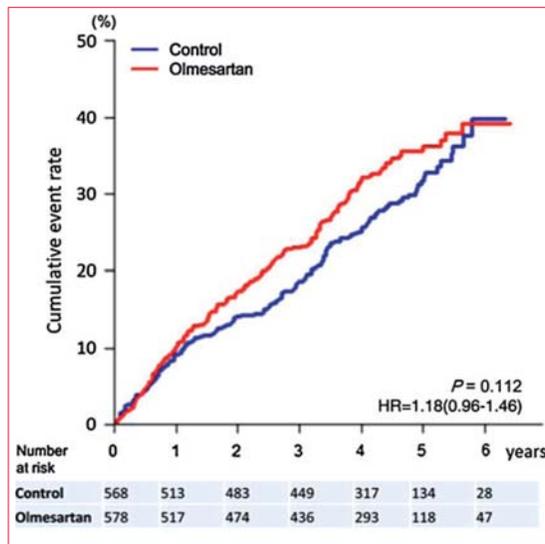


Figura 1. Curva de Kaplan Meier para la variable primaria compuesta (muerte por todas las causas, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) en la población general de SUPPORT 6.

Otro ensayo, el EMPA-REG OUTCOME, estudió dos dosis de un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa, empagliflozina versus placebo en 7.020 pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular⁽⁵⁾. Tras una mediana de tiempo de observación de 3,1 años, el resultado primario compuesto por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal se redujo significativamente (14%) en el grupo de empagliflozina. Es interesante destacar que las internaciones por insuficiencia cardíaca y el compuesto hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular, dos variables secundarias, también se redujeron significativamente 35% ($p=0,002$) y 34% ($p < 0,01$), respectivamente, sugiriendo que este nuevo agente antidiabético agregado a la terapia estándar no solo es seguro sino que es beneficioso para la prevención de las internaciones por insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus tipo 2.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada sigue siendo un dilema clínico

El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc) sigue siendo un desafío, y ningún medicamento ha demostrado un beneficio claro sobre la morbilidad y mortalidad en esta población (figura 1).

El ensayo SUPPORT analizó si el tratamiento aditivo con un bloqueador de los receptores de angiotensina, el olmesartan, reduce la mortalidad y

la morbilidad en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca crónica tratados con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes, o ambos. En este estudio abierto aleatorizado prospectivo, se incluyeron 1.147 pacientes⁽⁶⁾. La fracción de eyección media fue 54%. Durante un seguimiento medio de 4,4 años, no hubo diferencias estadísticas en el objetivo primario constituido por muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca entre los dos grupos ($HR=1,18$; IC 95% 0,96–1,46; $p=0,11$), mientras que se observó un aumento significativo del empeoramiento de la función renal. El agregado de olmesartan a los pacientes tratados con la combinación de IECA y betabloqueantes, sin embargo, se acompañó de un importante aumento de la variable primaria ($HR=1,47$; IC 95% 1,11–1,95; $p=0,006$) muerte por todas las causas y disfunción renal. Estos hallazgos llevan a la conclusión de no recomendar la terapia combinada de IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina y betabloqueantes en casos de IC-FEc, debido al aumento del riesgo cardiovascular y de disfunción renal observados.

En 2013, el ensayo RELAX, que incluyó 216 pacientes añosos con IC-FEc, mostró la ausencia de efectos del sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa 5) sobre la capacidad máxima de ejercicio, la distancia de la caminata de 6 minutos, el estado clínico, la calidad de vida, la remodelación del ventrículo izquierdo o la función diastólica tras 24 semanas de seguimiento. Estos resultados fueron contradictorios con un estudio previo en un único centro que mostró beneficios en los parámetros hemodinámicos con medición cruenta, variables ecocardiográficas, y calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar vinculada a IC-FEc⁽⁸⁾.

Sin embargo, otro estudio publicado recientemente en el European Heart Journal realizado en un único centro por Hoendermis y colaboradores, plantea más dudas en cuanto al uso de sildenafil en pacientes con IC-FEc e hipertensión pulmonar⁽⁹⁾. Cincuenta y dos pacientes con IC-FEc e hipertensión pulmonar postcapilar predominantemente aislada fueron aleatorizados para recibir sildenafil o placebo. Después de 24 semanas, el sildenafil no había reducido las presiones de la arteria pulmonar y no había mejorado otros parámetros clínicos o hemodinámicos invasivos, confirmando así los hallazgos del estudio RELAX arriba mencionado, que afirma que los pacientes con IC-FEc con hipertensión pulmonar asociada no se benefician del tratamiento con esta droga.

El actual paradigma de IC-FE_c es que la biodisponibilidad anormal de óxido nítrico reduce el guanosin monofosfato cíclico (GMP_c) en los miocitos. Por lo tanto, una posible explicación de la falta de beneficios del sildenafil es que el defecto es más debido a una disminución de la producción de GMP_c que un problema de un aumento de su degradación la cual es inhibida por el sildenafil. Por lo tanto, será interesante ver los resultados de los estudios que utilizan un estimulador soluble de la guanilato ciclasa (sGC), como riociguat, actualmente bajo evaluación. Sin embargo, los resultados del estudio SOCRATES-REDUCED destacan las dificultades de avanzar con el concepto de modular sGC y por lo tanto encarar el déficit relativo de GMP_c⁽¹⁰⁾. En el estudio SOCRATES-REDUCED, un estudio fase 2 para búsqueda de dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y empeoramiento de la IC crónica, el estimulador oral de sGC vericiguat no cumplió con el objetivo primario de reducir el péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) a las 12 semanas -cuando se combinaron todas las dosis- pero fue bien tolerado. Si bien el análisis de subgrupos sugirió eficacia y seguridad en el subgrupo de 10 mg, se necesitan más estudios para determinar el posible papel de esta clase de drogas para pacientes con empeoramiento de su IC crónica.

El actual paradigma de que al aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico se puede obtener un beneficio clínico neto significativo fue cuestionado por los resultados recientemente publicados del ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo NEAT-IC-FE_c (Nitrate's Effect on Activity, Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)⁽¹¹⁾.

En este ensayo nacional auspiciado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, se distribuyeron 110 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada aleatoriamente a recibir un esquema de 6 semanas con aumento gradual de dosis de mononitrato de isosorbide (desde 30 mg a 60 mg a 120 mg una vez al día) o placebo, con ulterior cruzamiento del otro grupo durante 6 semanas. Llama la atención que con cada dosis de nitrato analizada los pacientes con IC-FE_c tuvieron niveles más bajos de actividad y no tuvieron una mejor calidad de vida o capacidad de ejercicio submáxima que los pacientes que recibían placebo. Es de notar que no se observó ninguna interacción entre los subgrupos, incluyendo los subgrupos según edad, sexo, etiología de la insuficiencia cardíaca, niveles de péptidos natriuréticos, o presión arterial.

Es interesante especular si otros donantes de óxido nítrico, aparte del mononitrato de isosorbide,

tales como el nitrito o nitrato inorgánicos (que han demostrado aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico durante el ejercicio), podrían haber dado más resultados beneficiosos bajo las condiciones del estudio. Pese a esto, los hallazgos un tanto inesperados del NEAT-HFpEF nuevamente destacan las claras diferencias fisiopatológicas entre IC-FE_c y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FE_r). Ciertamente, dado que los nitratos de larga acción mejoran los síntomas en IC-FE_r, los resultados de NEAT-HFpEF por lo tanto sugieren que los posibles beneficios hemodinámicos de los nitratos tienen menos probabilidades de incidir bajo las condiciones de aumento de la rigidez vascular y ventricular, la disfunción autonómica, incompetencia cronotrópica, y la alteración de la sensibilidad a los barorreceptores, que son comunes en pacientes con IC-FE_c.

Angioedema e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El angioedema es un efecto colateral de los IECA que si bien es raro puede resultar letal y no hay ningún tratamiento aprobado. Generalmente está relacionado con la inhibición de la degradación de la bradiquinina, lo que lleva a aumentar la actividad de este péptido. Un estudio en fase 2 evaluó los efectos de icatiband subcutáneo, un antagonista selectivo del receptor beta 2 de bradiquinina, comparándolo con prednisolona intravenosa más un agente antihistamínico, clemastina, en 27 pacientes que tuvieron angioedema inducido por IECA en las vías altas del aparato digestivo y respiratorio⁽¹²⁾. Icatiband indujo una resolución completa de los síntomas en 8 horas como promedio, comparado con 27 horas del tratamiento estándar.

Estos resultados sugieren que el uso de un antagonista de los receptores de bradiquinina, permite una resolución completa del angioedema inducido por los IECA más rápidamente que con terapia estándar.

Consumo de alcohol y riesgo de insuficiencia cardíaca

El intenso consumo de alcohol se acompaña de disfunción cardíaca y eventual miocardiopatía alcohólica (figura 2). Sin embargo, la relación entre una ingesta de alcohol moderada y el riesgo de insuficiencia cardíaca es controvertida. Se evaluó el consumo de alcohol auto declarado en 14.629 participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) sin insuficiencia cardíaca prevalente basal⁽¹³⁾. Durante un promedio de seguimiento de hasta 24

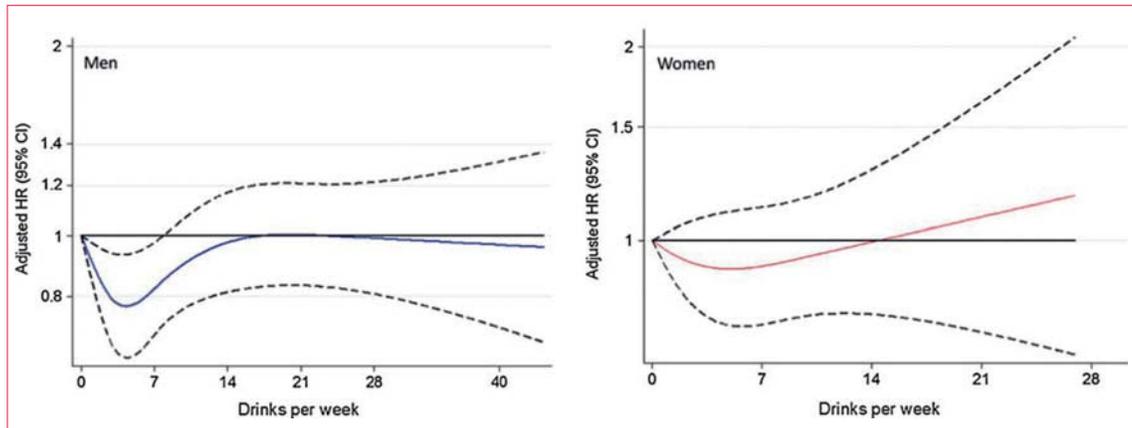


Figura 2. Riesgo relativo de insuficiencia cardíaca incidental en función de la ingesta de alcohol basal por sexo. Los intervalos de confianza 95% están indicados por las líneas punteadas. Los modelos están ajustados para edad, diabetes, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, índice de masa corporal, colesterol total, actividad física, nivel educativo, condición de fumador e infarto de miocardio incidente como covariables que varían con el tiempo⁽¹³⁾.

años hubo insuficiencia cardíaca incidental en 1.271 hombres y 1.237 mujeres. Los hombres que consumían hasta 7 medidas a la semana (un trago = 14 gramos de alcohol) tuvieron una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca en relación con los abstemios (HR=0,80; IC 95% 0,68-0,94; p = 0,006). Este efecto “protector” fue menos robusto en las mujeres (HR=0,84; IC 95% 0,71-1,00; p=0,05). En las categorías de bebidas con alta graduación alcohólica, el riesgo de insuficiencia cardíaca no difirió entre los abstemios en mujeres ni en hombres. Estos resultados sugieren por lo tanto que es posible que un consumo modesto de alcohol pueda acompañarse de un menor riesgo de insuficiencia cardíaca.

Terapia génica en la insuficiencia cardíaca crónica: decepción

La regeneración cardíaca mediante transferencia de genes en el miocardio es un enfoque novedoso del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El ciclado anormal de calcio en los miocardiocitos es un indicador de insuficiencia cardíaca moderada a severa, y un elemento clave es la expresión deficiente y la actividad de la Ca²⁺ ATPasa tipo 2a del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), la molécula que bombea el calcio desde el citosol a los depósitos intracelulares, a saber, el retículo sarcoplásmico. Los estudios preclínicos han demostrado que un aumento de la expresión de SERCA2a en miocardiocitos normaliza el ciclado del calcio y que la transferencia génica de SERCA2a en grandes modelos animales puede revertir la disfunción cardíaca. El estudio CUPID 2 registró 250 pacientes con insuficiencia cardíaca severa que recibieron por vía intracoronaria, ya sea el transgen (123) o placebo (127)⁽¹⁴⁾. El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la recurrencia

de una hospitalización vinculada a insuficiencia cardíaca y un empeoramiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca en presencia de eventos terminales, incluyendo la muerte por todas las causas o el trasplante. No hubo diferencia entre los brazos activo y convencional para la variable primaria (HR=0,93; IC 95% 0,53-1,65; p=0,81) o para ninguna de las variables secundarias. Durante el ensayo no se planteó ninguna inquietud sobre la seguridad.

Estos resultados decepcionantes no tienen una explicación clara, y están en particular contradicción con un estudio previo más pequeño (CUPID), que sugería que la inyección intracoronaria del transgen SERCA2a se acompañaba de un efecto dependiente de la dosis que resultaba beneficioso para la función ventricular, el bienestar del paciente, y los biomarcadores a los 6 y 12 meses, y que los resultados mejoraron a los 3 años en pacientes tratados con una dosis más alta. Entre las posibles explicaciones de la falla se incluyó la dosis del transgen, el modo de inyectarlo, la durabilidad del efecto, el tipo de vector (aquí un adenovirus) y el promotor (citomegalovirus), o el blanco. Se espera que estos resultados negativos no congelen la investigación en esta área y que en un futuro se examinen diferentes enfoques que incluyan más promotores cardiospecíficos, modos de inyección o vectores, para analizar mejor el posible rol de la transferencia de genes para regeneración cardíaca.

Tratamiento de la miocardiopatía chagásica con benznidazol

La enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria común en Latinoamérica y es responsable de la forma más común de miocardiopatía no isquémica

ca en esa área. La miocardiopatía de Chagas se desarrolla en 25% de los pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi* entre 20 y 30 años después de la infección aguda. No está probado cuál es el papel de la terapia tripanocida en etapa de miocardiopatía chagásica. El ensayo BENEFIT (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis) evaluó los efectos sobre los resultados del benznidazol oral, un agente tripanocida contra placebo en 2854 pacientes que tenían evidencias de miocardiopatía chagásica⁽¹⁵⁾. El fármaco fue administrado entre 40 y 80 días y los pacientes fueron controlados durante una media de 5,4 años. El objetivo primario fue el tiempo hasta la muerte, resucitación por taquicardia ventricular, colocación de un marcapasos o de un cardiodesfibrilador implantable, trasplante cardíaco, nueva insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, u otro evento tromboembólico. Si bien la terapia tripanocida con benznidazol reduce significativamente la detección de parásitos séricos al usar la reacción de la cadena de polimerasa, no hubo un efecto significativo sobre el objetivo primario (HR = 0,93; IC 95% 0,81–1,07; p = 0,31). Entre las posibles explicaciones de estos resultados negativos se incluyen variaciones genéticas del *T. cruzi*, período de observación insuficiente, y tratamiento tardío en una etapa de la enfermedad cardíaca ya avanzada.

Contribución de los autores

M.K. y F.R. redactaron el manuscrito e hicieron la revisión crítica de su contenido intelectual esencial.

Conflicto de interés: M.K. declara ser miembro de Juntas Asesoras de Novartis, BMS, AstraZeneca, y Menarini; recibe honorarios como consultante de Servier y Amgen; y honorarios de Servier, Sanofi, AstraZeneca, BMS, MSD, Menarini, y Novartis. F.R. declara subvenciones de SJM y honorarios de Servier, Zoll, AstraZeneca, y HeartWare.

Bibliografía

1. **Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho MP, Erdmann E, et al.** Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; doi:10.1056/NEJMoa1506459.
2. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davison J, Hirshberg B, et al; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
3. **White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
4. **Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group.** Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
5. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; doi:10.1056/NEJMoa1501720 [Epub ahead of print].
6. **Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nishioka K, Miura M, et al; SUPPORT Trial Investigators; SUPPORT Trial Investigators.** Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–23.
7. **Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al; RELAX Trial.** Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
8. **Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD.** Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124:164–74.
9. **Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al.** Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:2565–73.
10. **Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al; for the SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators.** Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015;314:2251–62.
11. **Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network.** Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].

12. **Bas M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al.** A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372: 418–25.
13. **Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, et al.** Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939–45.
14. **Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, et al.** Calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; (in press).
15. **Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators.** Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].

El año 2015 en cardiología: prevención

M. John Chapman^{1,2}, Stefan Blankenberg³, Ulf Landmesser^{4,5}

Traducido y publicado con autorización.

European Heart Journal 2016;37:510-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv721



Preámbulo

Resulta fundamental mejorar la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV), ya que la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía coronaria (ECC) sigue constituyendo la causa más común de muerte a nivel mundial, entrañando costos socioeconómicos inestimables. En el año 2015 se dieron enormes avances en la prevención de ECV en varios frentes. Los avances incluyen: (i) reducción de los eventos en pacientes de alto riesgo en la práctica general, gracias a la introducción de una estrategia integral para atenuar los factores de riesgo modificables, que abarcan el estilo de vida y los hábitos dietéticos; (ii) el estudio de imagenología híbrida que permite detectar aterosclerosis subclínica, con potencial mejora de la predicción de riesgo/tratamiento; (iii) la demostración clínica de que la ruptura de la placa culpable se observó solo en 50-77% de los pacientes con síndromes coronarios agudos; (iv) el surgimiento de las tecnologías 'ómicas' para identificar nuevos biofactores causales; (v) la validación en ensayos clínicos de la eficacia de los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proproteína de la subilisina convertasa / kexina tipo 9 (PCSK9) para redu-

cir de forma importante los niveles de colesterol del tipo lipoproteína de baja densidad (LDL-C) en todo el espectro de pacientes con alto riesgo de ECV prematura, con hallazgos preliminares muy sugestivos de la reducción de los eventos cardiovasculares; (vi) reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en los pacientes diabéticos en el ensayo EMPA-REG OUTCOME con un agente hipoglicemiante, la empagliflozina, un inhibidor selectivo del co-transportador-2 sodio-glucosa (SGLAT-2); (vii) nuevas estrategias farmacoterapéuticas para un mejor control de la hipertensión surgen de los ensayos clínicos PATHWAY-2 y PATHWAY-3 que involucran el agregado de espirolactona en casos de hipertensión resistente y amiloride más hidroclorotiazida en pacientes hipertensos que necesitan diuréticos respectivamente; y finalmente (viii) una reducción de la mortalidad asociada con una presión arterial meta más baja de 120 mmHg en pacientes con alto riesgo cardiovascular en el ensayo SPRINT. Considerados en conjunto, estos avances auguran un buen futuro para el control de la dislipemia, hiperglicemia e hipertensión, y con ellos, una reducción progresiva

1. Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (INSERM), Investigación sobre Dislipidemia y Aterosclerosis, Hospital de la Universidad Pitié-Salpêtrière, París FR-75651, Francia.

2. Universidad Pierre y Marie Curie, París, Francia.

3. Clínica de Cardiología, Centro Universitario del Corazón, Hamburgo, Centro Alemán para la Investigación Cardiovascular (DZHK), Hamburgo, Alemania.

4. Departamento de Cardiología, Charite Universitätsmedizin Berlin (CBF), Berlín, Alemania.

5. Centro Alemán para Investigación Cardiovascular (DZHK), Instituto de Salud de Berlín (BIH), Berlín, Alemania.

Recibido el 4 de noviembre de 2015; revisado el 17 de noviembre de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015

Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores del European Heart Journal o de la Sociedad Europea de Cardiología. Correspondencia: John Chapman. Correo electrónico: john.chapman@upmc.fr

Publicado en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. El Autor 2016. Por permisos por favor comunicarse con el correo electrónico: journals.permissions@oup.com.

de la enfermedad vascular aterosclerótica y eventos cardiovasculares asociados en pacientes de alto riesgo.

Introducción

La prevención de ECV representa un enorme desafío para los profesionales de la salud a escala mundial. En efecto, según la base de datos de la Organización Mundial de la Salud en 2015 para la región Europea, y calculando las tasas de mortalidad normalizadas para la edad con la nueva población europea estándar, la ECV sigue siendo la causa más común de muerte entre los europeos, siendo responsable del 40% en hombres y 49% en mujeres, equivalente a >4 millones de muertes por año⁽¹⁾. Mientras que la mortalidad debida a ECC y accidente cerebrovascular ha disminuido en términos generales en toda Europa en la última década, la ECC sigue representando la causa más común de muerte⁽¹⁾. Es importante destacar que los datos poblacionales de morbilidad revelan que las tasas de hospitalización por enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular han aumentado; cuando se las considera en conjunto con las tasas siempre en aumento de intervenciones cardiovasculares, el mayor uso de medicaciones, y el aumento de las necesidades de rehabilitación por discapacidades, estos costos socioeconómicos abrumadores presentan una carga muy importante a los sistemas sanitarios en toda Europa⁽¹⁾.

¿Cómo podemos encarar este desafío aparentemente imposible? Claramente el estilo de vida y la dieta representan nuestra primera línea de acción, tal como se recomienda en las guías recientes^(2,3), y la identificación y tratamiento tempranos de los factores de riesgo modificables son de vital importancia. Ciertamente, Avanzini y colaboradores⁽⁴⁾ recientemente demostraron que con la aplicación de una estrategia preventiva personalizada e integral en >12.000 sujetos de alto riesgo en la práctica general pero con un control de factores de riesgo basal subóptimo, se logró una mejora gradual y significativa del perfil de riesgo cardiovascular global en un período de 5 años. Es así que la mejora del perfil de riesgo en el primer año (interviniendo sobre la inactividad física, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y dieta no saludable) se acompañaron de manera independiente y significativa con tasas más bajas de eventos cardiovasculares en los años ulteriores. Estos hallazgos son totalmente congruentes con las nuevas observaciones del estudio poblacional prospectivo EPIC-Norfolk, en el que incluso una pequeña mejora de los factores de riesgo modificables se acompañó de una reducción sustancial

de los eventos cardiovasculares⁽⁵⁾. Estos importantes hallazgos indican no sólo que es factible encarar un enfoque integrado para el control de los factores de riesgo modificables, sino que además, eso se puede lograr en la práctica general. Finalmente, las tecnologías imagenológicas para la detección de aterosclerosis subclínica pueden ser invaluableles al agregar valor a las estrategias de diagnóstico, estratificación de riesgo, e inicio temprano de la prevención (ver abajo).

El año 2015 ha sido un año con una cosecha excepcional, gracias a los importantes avances en nuestro conocimiento de la fisiopatología que constituye la base de los síndromes coronarios agudos (SCA), y de la epidemiología, diagnóstico y pronóstico de la ECV, reflejando así los esfuerzos concertados en nuestra búsqueda para evitar el flagelo mundial de la enfermedad vascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas. Dichos avances han ido en paralelo con el exitoso y rápido desarrollo de terapéuticas altamente eficaces e innovadoras para reducir marcadamente los niveles circulantes de LDL-C. De hecho, en el estudio de referencia INTERHEART de factores de riesgo para el primer infarto de miocardio en 52 países a nivel mundial, predominaba el colesterol aterogénico transportado como LDL, siendo responsable de la mayor parte del riesgo atribuible a las poblaciones⁽⁶⁾. En este contexto, es especialmente relevante que los hallazgos genéticos recientes, que involucran las estrategias de aleatorización mendeliana que integran exposición a riesgos durante toda la vida y por lo tanto acumulados, han consolidado la base de evidencia en cuanto al papel causal del LDL en la fisiopatología de la aterosclerosis y ECV (tabla 1)⁽⁷⁻⁹⁾. Además, el ensayo IMPROVE-IT⁽¹⁰⁾ ha demostrado ahora que hay un mecanismo de disminución de LDL diferente del de las estatinas que se traduce en un beneficio clínico. En este ensayo (que involucró 18.144 pacientes internados por un SCA en el correr de 7 años), la inhibición de la absorción de colesterol intestinal mediada por ezetimibe logró una reducción mayor de LDL-C en pacientes tratados con estatinas, y se tradujo en una mejora moderada de los resultados cardiovasculares, a saber, una disminución de la tasa de eventos vasculares mayores de 7,2%. Los niveles basales de LDL-C fueron bajos (1,8 mmol/L o 70 mg/dl), con una reducción adicional de 24% al agregar ezetimibe a la simvastatina; en este contexto, el hecho que el beneficio cardiovascular sea proporcional al grado de reducción de LDL-C es de relevancia crítica⁽¹¹⁾. No se modificó la mortalidad cardiovascular, un hallazgo que puede ser debido a diferentes factores, y particularmente subraya la necesidad de obtener datos de segui-

miento a largo plazo sobre el beneficio clínico después del ensayo. Ciertamente, es cada vez más evidente que tales seguimientos revelan beneficios heredados de la disminución del LDL con estatinas más allá del período activo de intervención en los ensayos aleatorizados controlados con placebo, normalmente con disminución en las tasas de mortalidad cardiovascular⁽¹²⁾.

Claramente, está apareciendo un nuevo paradigma en el que las terapias que reducen el LDL pueden alterar la evolución fisiopatológica de la enfermedad vascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas, posiblemente induciendo una estabilización de las lesiones, regresión de las lesiones, o ambos.

En esta selección condensada de los avances en la prevención de la ECV del último año, se destacan tres áreas clave. En primer lugar, la evolución desde el énfasis en la ruptura de la placa coronaria vulnerable a la erosión de la placa coronaria en el contexto de SCA, con relevancia en enfocar la búsqueda de las placas “vulnerables”⁽¹³⁾. Segundo, la aparición de metodologías moleculares avanzadas para la identificación de biomarcadores con potencial alto valor predictivo⁽¹⁴⁾. Tercero, el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a PCSK9 para lograr una reducción marcada de los niveles de LDL-C, basado en la genética molecular de rasgos familiares para dismetabolismo del colesterol asociado a una aterosclerosis prematura⁽¹⁵⁾. Es importante destacar que los avances en las tres áreas son muy promisorios para lograr un impacto positivo en las pautas de cuidados para pacientes con alto riesgo de ECV.

Imagenología de la placa y predicción del riesgo cardiovascular

Un estudio imagenológico híbrido desarrollado recientemente para evaluar la extensión sistémica de la enfermedad aterosclerótica en la carótida, aorta abdominal, iliofemoral y arterias coronarias en una población de edad mediana (estudio PESA, Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) reveló aterosclerosis subclínica en 63% de los participantes (71% hombres, 48% mujeres), involucrando tanto aquellos de bajo como alto riesgo⁽¹⁶⁾. Con un enfoque similar, el estudio Biolmage (A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population) evaluó el valor predictivo de la carga de placa carotídea (examinada por ultrasonografía 3D) y la calcificación arterial coronaria para la evaluación del riesgo cardiovascular en una población de ~6.000 adultos asintomáticos sometidos a imagenología vascular multimodal de ambas arte-

Tabla 1. Evidencia que el LDL es causal en la fisiopatología de la enfermedad vascular aterosclerótica y los eventos cardiovasculares

- Epidemiología de los factores de riesgo para infarto de miocardio
- Hipercolesterolemia familiar
- ECAs con estatinas y ezetimibe (inhibición de la absorción intestinal de colesterol)
- Genética molecular
 - Estudios de aleatorización mendelianos
 - Mutaciones y variantes de pérdida de función de PCSK9
 - Mutaciones con ganancia de función de PCSK9
- Retención arterial de lipoproteínas e implicación directa de LDL en acumulación de lípidos en las placas
- Reducción mediada por estatinas en los niveles circulantes de LDL-C con disminución concomitante de lípidos en la placa y aumento del contenido de matriz extracelular, lo que favorece la estabilización de la placa
- Regresión de la placa (reducción del volumen del ateroma) gracias a las estatinas

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

rias coronarias y carótidas. Ambos métodos imagenológicos sugirieron que la detección de una mayor carga de placa se acompañaba de eventos cardiovasculares adversos; además, ambos métodos imagenológicos mejoraron la predicción de riesgo cardiovascular en un grado similar⁽¹⁷⁾.

Novedades en la patobiología de la placa coronaria y en los mecanismos que llevan a la progresión hacia un síndrome coronario agudo

En los últimos años, la ruptura de la placa aterosclerótica coronaria y ulterior formación de trombo han sido considerados en gran medida como el mecanismo que provoca el SCA. Ulteriormente, se utilizaron estudios imagenológicos para poner en evidencia la “placa vulnerable”. Los estudios imagenológicos intracoronarios de alta resolución que utilizan tomografía de coherencia óptica (OCT) han revelado actualmente que una proporción importante de SCA son provocados por erosión de la placa coronaria (en un capuchón fibroso intacto) y la ulterior formación de trombo intracoronario, además de los que clásicamente resultan de la ruptura de una placa coronaria de un fibroateroma vulnerable con capuchón delgado rico en lípidos⁽¹⁴⁾. Ciertamente,

Libby y Pasterkamp⁽¹³⁾ han destacado esta consideración en una editorial titulada “Réquiem para la placa vulnerable”, en el que analizan diferentes patobiologías de placas que llevan a SCA. Además, Niccoli y colaboradores⁽¹⁸⁾ describen que el SCA provocado por la erosión de la placa coronaria puede tener un mejor pronóstico que los debidos a ruptura de la placa coronaria, ya que dichos eventos parecen resultar de trombos tardíos, sugestivo de estímulos trombóticos menos intensos, dando así tiempo a que se disuelva el trombo por fibrinólisis espontánea. Finalmente, un metaanálisis de estudios recientes con OCT sugirió que la prevalencia media de la ruptura de la placa causante y el fibroateroma de capuchón delgado era casi 50% en los diferentes subgrupos clínicos de pacientes; es importante destacar que dichos eventos fueron más prominentes en el infarto miocárdico con elevación ST (70%-77%)⁽¹⁹⁾.

Metodologías innovadoras para la identificación de nuevos biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular

Si bien los modelos actuales permiten el uso de ecuaciones de riesgo cada vez más precisas en la población general, sigue siendo un desafío predecir los eventos cardiovasculares fatales a nivel individual. Cada vez es más necesario contar con una estratificación de riesgo más precisa, idealmente basada en los factores causales, y una personalización tanto de la valoración de los factores de riesgo como del tratamiento. Se han empleado una serie de estrategias para buscar biomarcadores novedosos de ECV. Las técnicas no sesgadas, incluyendo la genómica, proteómica y metabolómica, todas utilizan el enfoque de los grandes datos para el descubrimiento de nuevos biomarcadores, pero hasta la fecha no han logrado cumplir con su promesa inicial, no estableciendo ningún nuevo biomarcador clínicamente útil en el cuidado cardiaco. Recientemente se analizó un score de riesgo genético en cohortes clínicas y datos de ensayos clínicos aleatorizados con estatinas, que puede identificar individuos con mayor riesgo de eventos de ECC, tanto incidentes como recurrentes. Los individuos con carga más alta de este riesgo genético fueron los que obtuvieron mayores beneficios clínicos relativos y absolutos de la terapia con estatinas⁽²⁰⁾.

Una estrategia alternativa es concentrarse en proteínas conocidas que reflejan vías de mediación, para asegurar una mayor probabilidad de asociación con ECV, un enfoque que ahora se puede implementar a escala masiva utilizando las nuevas técnicas de inmunoensayo multiplex que permite

conservar el volumen de las muestras. Este enfoque arrojó resultados promisorios en individuos analizados con disglucemia⁽²¹⁾. Además, se considera que los ARN no codificantes, que incluyen micro ARNs, serían un potencial biomarcador, lo que podría respaldar el diagnóstico y pronóstico en diferentes afecciones cardiovasculares⁽²²⁾. Independientemente de los enfoques en los que se utilizan grandes datos, podría ser atractivo contar con una valoración de un biomarcador único plasmático para mejorar los modelos de predicción de riesgo. Las técnicas sensibles para valorar las concentraciones bajas de troponina I podrían abrir el camino para mejorar la predicción del riesgo en la población general, utilizando un biomarcador cardioespecífico^(22,23). Ciertamente, en el estudio Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation in Type 2 Diabetes, la concentración de troponina T cardíaca de alta sensibilidad fue un predictor independiente de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular en pacientes que tenían diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica estable⁽²⁴⁾. Sin embargo, es preciso desarrollar más estrategias para identificar biofactores causales en fluidos biológicos, células circulantes y tejidos, y es en este marco que resultan de buen augurio las tecnologías emergentes “ómicas” —metabolómica, lipidómica, proteómica, transcriptómica y ARNmómica—⁽¹⁴⁾.

Prevención de la enfermedad vascular aterosclerótica y de los eventos cardiovasculares en la dislipidemia

Intolerancia a las estatinas

Tal como recomiendan las actuales guías europeas, las estatinas constituyen la terapia de primera línea en el manejo habitual de los pacientes dislipémicos con alto y muy alto riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria⁽²³⁾. Mientras el metaanálisis del grupo “Cholesterol Treatment Trialists” (CTT) que analiza el uso de estatinas en ensayos controlados aleatorizados apoya claramente su eficacia clínica⁽¹¹⁾, el perfil de los efectos adversos asociados con su uso se ha ido aclarando progresivamente para revelar no sólo que los síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE) predominan en los estudios observacionales, registros y en la práctica clínica (rango de prevalencia 7%-29%), sino que también que son la causa principal de la interrupción del tratamiento⁽²⁵⁾. A esos efectos, el Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) presentó recientemente una guía clínica en forma de un diagrama de flujo para el manejo de pacientes con SMAE, y reconoció que la producción

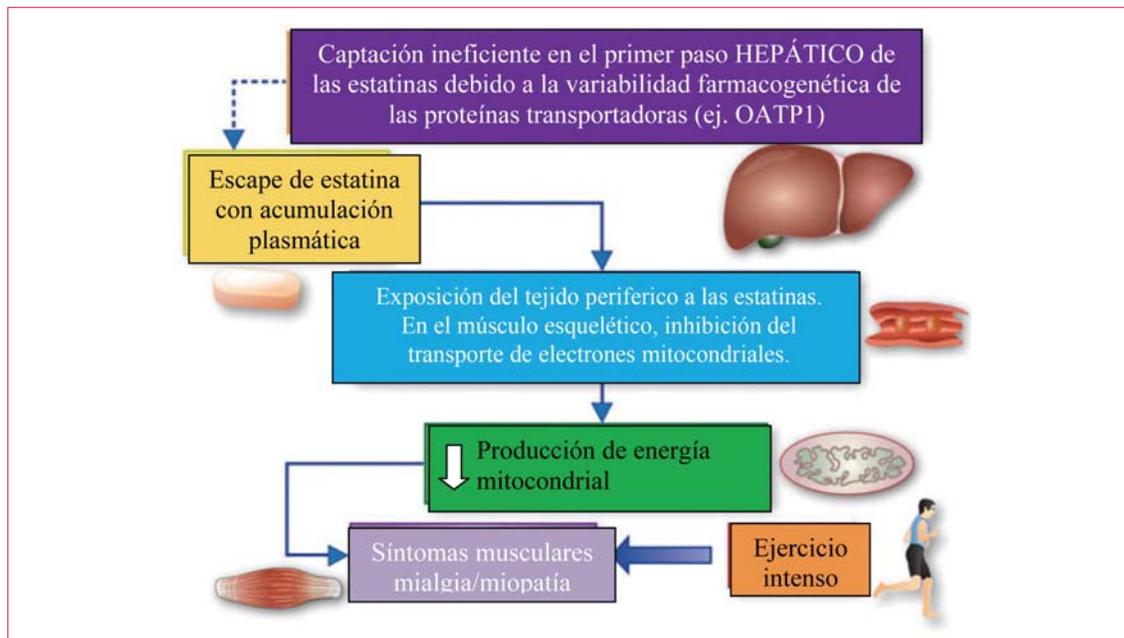


Figura 1. Los síntomas musculares asociados con las estatinas son los efectos adversos predominantes entre los sujetos dislipémicos que interrumpen el tratamiento con estatinas. La evidencia disponible sugiere que la base fisiopatológica para los síntomas musculares asociados a las estatinas surge de una ineficiente captación de las estatinas por parte del hígado, es decir, un escape de estatinas, frecuentemente como resultado de una variación determinada genéticamente en la estructura de las proteínas del transportador de aniones orgánico, tales como el polipéptido 1 de transporte de aniones orgánicos codificados por el gen *SLCO1B1*. Por lo tanto, las formas variantes de la proteína pueden presentar una baja afinidad de unión para las estatinas. Bajo estas condiciones, la captación hepática de primer paso de las estatinas es incompleta, llevando a niveles elevados de estatinas en la circulación, con un tiempo de residencia prolongado. Con dosis altas de estatinas, su acumulación en el plasma se correlaciona con una mala respuesta de reducción de la lipoproteína de baja densidad-colesterol y una tendencia clara hacia un aumento de la frecuencia de los síntomas musculares asociados a las estatinas y a miopatía⁽²⁵⁾. Como consecuencia, los tejidos periféricos como el músculo esquelético quedan expuestos a altas concentraciones de estatinas, con el potencial de aumentar la captación; hay varios mecanismos que parecen contribuir a la reducción de la producción de ATP inducida por estatinas y la función mitocondrial en las células musculares⁽²⁵⁾. La alta demanda de producción de energía en el músculo, como ocurre en el ejercicio intenso, puede potenciar los síntomas musculares asociados a las estatinas.

de energía mitocondrial atenuada en el músculo esquelético jugaba un papel central en la fisiopatología de este síndrome; es de destacar que la captación ineficiente de las estatinas en el primer paso hepático puede ser la base del SMAE (figura 1)⁽²⁵⁾. Es también importante destacar que el SMAE es un hecho central de la “intolerancia a las estatinas”, que también incluye eventos adversos a nivel del hígado, riñón, tejidos periféricos, y potencialmente sistema nervioso central, pero cuya frecuencia es marcadamente menor que la del SMAE⁽²⁵⁾.

Variabilidad interindividual de la respuesta a la terapia con estatinas

La variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento con estatinas había recibido poca atención hasta hace poco, cuando se divulgaron los resultados de un metaanálisis de la farmacogenética de los estudios de asociación de todo el genoma provenientes de ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales, que identi-

caban la intervención de dos nuevos locus genéticos, *SORT1/CELSR2/PSRC1* y *SLCO1B1*, además de los de *APOE* y *LPA*, en la variación de la respuesta de LDL-C⁽²⁶⁾. Estos hallazgos cobran importancia cuando se considera que una proporción importante de pacientes con ECC incidente responden menos a la terapia con estatinas, muestran mínimas reducciones de LDL-C, y lo más importante, muestran mayor progresión del ateroma comparado con quienes sí responden⁽²⁷⁾. Bajo dichas circunstancias, se hace fundamental hacer un seguimiento de los niveles de LDL-C luego de iniciar las estatinas para garantizar que se logran los objetivos.

Hipercolesterolemia familiar

Es alarmante constatar que según la experiencia holandesa, la proporción de pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) que alcanzan los niveles meta de LDL-C con el tratamiento con estatinas apenas llega al 20%; dichos pacientes se caracterizan por presentar vasculopatía aterosclerótica pre-

matura y acelerada y ECC^(28,29). Es posible que esta situación sea debida a varias razones, algunas de las cuales surgen de los niveles basales de LDL-C sumamente elevados que se encuentran frecuentemente en estos pacientes. Por lo tanto, en la HF se suele usar la dosis máxima tolerada de una estatina, potencialmente en combinación con ezetimibe, en una asociación sinérgica^(7,28-30). Sin embargo, pese a las terapias disponibles actualmente, la HF en sus formas tanto homocigota como heterocigota es en gran medida subdiagnosticada y subtratada, como enfatiza el panel de consenso de HF de EAS^(28,29). Ciertamente, como consecuencia de la reciente revelación de los estudios genéticos poblacionales que indican que la HF es la condición metabólica hereditaria más común, con una frecuencia poblacional que cercana a 1:200 personas, se ha hecho un llamado a la acción, con la creación de registros de pacientes y grupos de apoyo de los pacientes con HF^(28,31). El subdiagnóstico de HF es especialmente importante en los niños y adolescentes, como enfatizaron recientemente Wiegman y colaboradores⁽³¹⁾. La evidencia en los niños con HF tratados con estatinas indica no sólo que la intervención con hipolipemiantes podría iniciarse de manera segura ya a los 8 años de edad, sino también que cuando se tratan precozmente, estos niños pueden tener una expectativa de vida normal⁽³¹⁾.

Necesidad de innovación terapéutica: inhibición de PCSK9

De lo arriba descrito, resulta evidente que se siguen necesitando urgentemente terapias innovadoras para la reducción de lípidos, de ser posible siempre sobre la base de un tratamiento con estatinas, para lograr hacer realidad el excepcional cuerpo de evidencia sobre la reducción de los eventos cardiovasculares vinculados al descenso de LDL-C, para así ayudar a muchos pacientes dislipidémicos en alto riesgo. Entre estos se incluyen los que presentan HF, los pacientes en prevención secundaria y aquellos que no toleran las estatinas; otras poblaciones pueden incluir individuos con diabetes, enfermedad renal crónica (ERC) y con hipercolesterolemia no familiar⁽¹⁵⁾. Es en este contexto que se destaca la importancia de la reciente aprobación en EE.UU. y Europa de dos anticuerpos monoclonales humanizados contra PCSK9: alirocumab y evolocumab. Se encuentra en curso el desarrollo de un tercero, el bococizumab, que es parcialmente humanizado³². Todos son bien tolerados y tienen un perfil de seguridad satisfactorio^(15,33-35). Como se ejemplificara con alirocumab, estos anticuerpos actúan *in vivo* primariamente acelerando la tasa catabólica fraccional de LDL⁽³⁶⁾. Un enfoque alternativo a la reduc-

ción de las concentraciones plasmáticas de PCSK9 consiste en la inhibición directa de su producción hepática. Un medicamento novedoso de interferencia con el ARN, el ALN-PCSSc (administrado como formulación subcutánea), ha demostrado la factibilidad de esta modalidad en estudios fase 1, dando lugar a una reducción dosis-dependiente de los niveles circulantes de PCSK9 de hasta $\approx 80\%$, y una reducción media de LDL-C de 40% durante períodos de 1 mes o más, con seguridad y tolerabilidad favorables⁽³⁷⁾.

Anticuerpos monoclonales contra PCSK9

La década requerida para el desarrollo de anticuerpos monoclonales para inhibir el PCSK9 ha sido impulsada por la idea genética y mecanicista sobre el papel de esta proteína en la regulación de la disponibilidad de los receptores de superficie de LDL principalmente en el hígado, su relación con la regulación de los niveles circulantes de LDL-C, y en última instancia con la morbimortalidad cardiovascular⁽³⁸⁾. La remoción casi completa del PCSK9 plasmático gracias a su unión con anticuerpos lleva a una reducción altamente eficaz de LDL-C en el rango de 40%-70%, en función de la dosis, en todos los fenotipos de pacientes dislipidémicos en monoterapia o recibiendo estatinas, con captación de complejos de LDL y anticuerpos por parte de las células del sistema retículo endotelial; la duración de la acción de estos anticuerpos depende de la dosis, tanto en el caso de alirocumab como evolocumab; ambos anticuerpos tienen farmacocinética (única dosis) y farmacodinamia parecidas^(15,33,38). Además, la reducción de LDL mediada por anti-PCSK9 tiene un efecto aditivo al de las estatinas y ezetimibe^(15,33,38). Es importante destacar que la eficacia de estos anticuerpos es independiente de la clase específica de mutación del receptor LDL (receptor negativo, defectuoso, no clasificado, o no se detecta mutación) en casos de HF heterocigoto⁽³⁹⁾; este efecto atestigua el hecho que la acción de PCSK9 *in vivo* habitualmente produce una degradación prematura de una proporción importante de los receptores de LDL, una vía que se neutraliza fundamentalmente por el tratamiento con anticuerpos PCSK9⁽¹⁵⁾.

En el "Año en Cardiología 2014", De Backer y col. hicieron una revisión muy completa de los datos de los ensayos controlados aleatorizados fase III con alirocumab y evolocumab⁽⁴⁰⁾; en nuevas revisiones se actualizan los ensayos clínicos 2015^(15,38). Recientemente, los ensayos ODYSSEY FH I y FH II (HF heterocigota) incluyeron la opción de, cuando no se lograba la meta de LDL-C con la dosis de inicio (75 mg cada 2 semanas) aumentar la dosis de anticuerpos a 150 mg cada 2 semanas. De esta manera, alre-

dedor de 59%-68% de los pacientes alcanzaban una meta de LDL-C de $<1,8$ mmol/L (70 mg/dl) ⁽⁴¹⁾. El 3,4% de los pacientes tratados con anticuerpos debieron suspender el tratamiento por la aparición de efectos adversos, versus el 6,1% de quienes recibieron placebo; mientras que se comunicaron reacciones en el lugar de inyección para 12,4% en HF I y 11,4% en HF II (contra 11,0% y 7,4%, respectivamente en grupo placebo), mostrando una tolerabilidad satisfactoria. Es importante que en términos generales estos hallazgos coinciden con los comunicados en los individuos con HF, heterocigotos, que se tratan con evolocumab en el ensayo RUTHERFORD-2, pese a tratarse de un esquema posológico claramente diferente del arriba descrito para alirocumab⁽³⁹⁾; además, recientemente se han informado más datos novedosos sobre la HF homocigota en los ensayos TAUSSIG y TESLA (revisados de manera integral por Chapman y colaboradores⁽¹⁵⁾).

Seguridad de la inhibición de PCSK9: vitamina E, hormonas gonadales, función cognitiva, LDL-C muy bajo, y unión anti-droga o anticuerpos neutralizantes

Como el metabolismo del LDL-C está íntimamente vinculado al transporte de las vitaminas lipofílicas y la esteroidogénesis, era fundamental brindar datos de seguridad en cuanto al posible impacto de estas novedosas terapias sobre los niveles de vitamina E y hormonas esteroideas⁽⁴²⁾. Es así que en el estudio DESCARTES, un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, se observó que el evolocumab, sumado a estatinas, no afectó los niveles hormonales gonadales luego de 52 semanas de tratamiento, mientras que los cambios en la vitamina E fueron paralelos a los de las lipoproteínas; los niveles de la vitamina E eritrocitaria no se vieron alterados⁽⁴²⁾. De igual manera, los niveles de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y la relación cortisol/ACTH no cambiaron, aun cuando los niveles de LDL-C fueron muy bajos ($<0,88$ mol/l o 15 mg/dl).

Dado que la terapia prolongada con estatinas se acompaña de diabetes de reciente instalación, particularmente en individuos con características de prediabetes y síndrome metabólico⁽⁴³⁾, es fundamental excluir efectos potenciales de la inhibición de PCSK9 sobre la homeostasis de la glucosa. Los hallazgos recientes del ensayo OSLER, estudiando sujetos con alteración de la glicemia en ayunas, síndrome metabólico y diabetes tipo 2, demuestra convincentemente que la inhibición de PCSK9 (con evolocumab) no incidió sobre la glicemia en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)⁽⁴⁴⁾. Los datos recientes con alirocumab igualmente in-

dican la falta de cualquier señal adversa sobre el control glicémico^(45,46).

Los médicos frecuentemente expresan de forma persistente dos inquietudes con respecto al descenso marcado de las concentraciones circulantes de LDL-C: en primer lugar, los niveles bajos de LDL-C pueden plantear una serie de problemas de seguridad; en segundo lugar, a raíz de las preocupaciones planteadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA), los niveles bajos de LDL-C resultantes del tratamiento con estatinas puede llevar a un deterioro de la función cognitiva. Es importante destacar que los pacientes que lograron niveles muy bajos de LDL-C recibiendo estatinas mostraron un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores⁽⁴⁷⁾. Además, datos recientes del ensayo OSLER documentan la ausencia de cualquier señal de seguridad como una función de los niveles de LDL-C bajo tratamiento hasta de 0,65 mmol/l (25 mg/dl)⁽³⁸⁾. De manera similar, el estudio ODYSSEY LONG TERM no mostró aumento en la incidencia de efectos adversos en pacientes que lograban niveles muy bajos de LDL-C ($<0,65$ mmol/l o 25 mg/dl)⁽⁴⁸⁾. Además, no se detectaron señales significativas con respecto a la función cognitiva hasta la fecha en los programas de ensayos clínicos ODYSSEY o PROFICIO^(34,35). Además, nuevos hallazgos de un estudio de aleatorización mendeliana que no apoyan la existencia de un vínculo causal entre los niveles bajos de LDL-C ($<1,5$ mmol/l) y demencia, enfermedad de Parkinson, o epilepsia⁽⁴⁹⁾. Pese a estos hallazgos, en el ensayo EBBINGHAUS -un subestudio del ensayo FOURIER- examinará el efecto sobre la función cognitiva de niveles bajos de LDL-C inducidos por el evolocumab, utilizando valoraciones objetivas⁽⁵⁰⁾. Finalmente, los hallazgos combinados de los programas de ensayos clínicos ODYSSEY y PROFICIO han revelado hasta la fecha una muy baja incidencia de unión anti-droga o anticuerpos neutralizantes, que involucran a 0,1%-7,3% de los pacientes (corregido por placebo). La presencia de dichos anticuerpos habitualmente es pasajera^(34,45,41). Será esencial obtener los datos de seguimiento a largo plazo para evaluar plenamente esta pregunta clave, que puede también ser pertinente para instancias en las que pueda surgir una consideración para que los pacientes cambien de anticuerpos.

Se debe ser cauteloso cuando se considera la naturaleza de los “niveles muy bajos de LDL-C”. Habitualmente, dichos niveles se calculan sobre la base de la ecuación de Friedewald, y por lo tanto incluyen el contenido de colesterol presente en la lipoproteína (a) [Lp(a)], sobreestimando entonces el verdadero nivel de LDL-C. Sin embargo, en sujetos con ni-

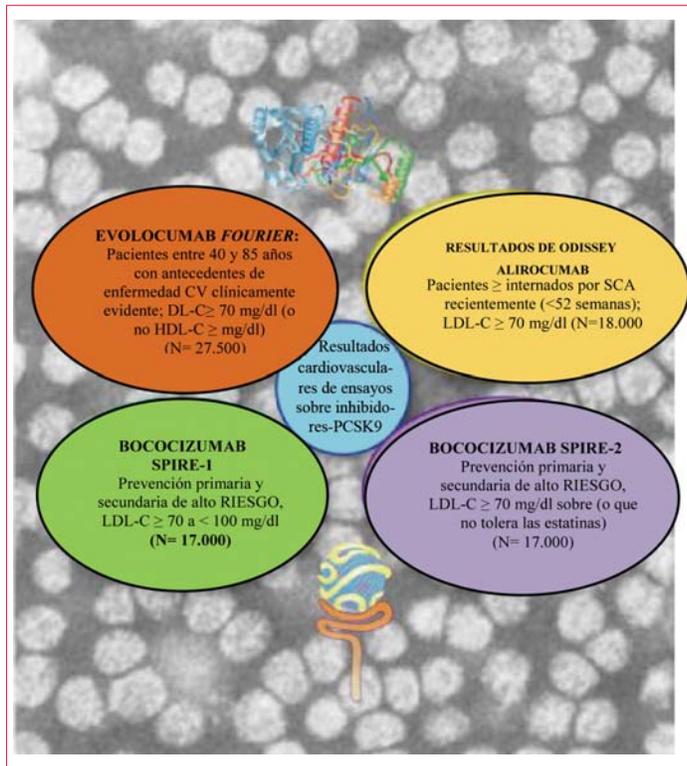


Figura 2. Resumen esquemático de los ensayos cardiovasculares en curso para los tres anticuerpos monoclonales para la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; sobre un fondo de partículas LDL humanas visualizadas mediante microscopía electrónica con tinción negativa (derechos de autor: M.J.C.). La sección superior de la figura muestra una imagen bidimensional de la proteína PCSK9, mientras que la sección inferior muestra una imagen de una partícula de LDL unida al dominio de unión del receptor de LDL. En términos generales, en estos ensayos internacionales multicéntricos se incluirán alrededor de 70.000 pacientes dislipémicos de alto riesgo. Los objetivos primarios de estos ensayos que se espera se informen en el curso de 2016-17 son los siguientes: FOURIER: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, accidente cerebrovascular o revascularización coronaria, lo que ocurra primero⁽⁵⁶⁾; ODYSSEY OUTCOMES: muerte por cardiopatía coronaria, todo infarto miocárdico no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal, angina inestable que requiera hospitalización⁽⁵⁷⁾; SPIRE 1 y SPIRE-2: evento cardiovascular mayor, objetivo compuesto que incluye muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por angina inestable que necesite revascularización urgente^(54,55). SCA, síndrome coronario agudo; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; HDL-C, colesterol lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol lipoproteína de baja densidad.

veles elevados de Lp(a) y “LDL muy bajo”, el LDL puede estar efectivamente ausente del plasma, y por lo tanto la lectura podría corresponder a Lp(a) colesterol; aun no se han determinado las implicancias clínicas de este hecho⁽⁵¹⁾. Bajo estas condiciones, el aislamiento de LDL con ultracentrífuga da una lectura exacta.

Resultados de ensayos cardiovasculares

Es alentador que los análisis exploratorios de ODYSSEY LONG TERM (alirocumab, n=2.341) y

OSLER (evolocumab, n=4.465) indiquen una disminución en los resultados cardiovasculares de 50%-55% en periodos de tratamiento de hasta 78 semanas^(44,48,52). Además, un metaanálisis reciente de 24 ensayos de terapia con anticuerpos PCSK9 en el que participaron >10.000 pacientes, destacó una reducción de 55% de la mortalidad por todas las causas ($p < 0,015$), con disminuciones similares en la mortalidad cardiovascular y el infarto de miocardio⁽⁵³⁾. En conjunto, el programa que incluye los ensayos clínicos SPIRE para bococizumab^(54,55), el FOURIER (pacientes con antecedentes de ECV y un alto riesgo de eventos recurrentes)⁽⁵⁶⁾ y ODYSSEY OUTCOMES (pacientes recientemente hospitalizados para SCA)⁽⁵⁷⁾ involucran >70 000 pacientes dislipémicos de alto riesgo (figura 2). Si bien se prevé que los hallazgos confirmen las observaciones preliminares arriba analizadas, será esencial contar con una evaluación de la eficacia y tolerabilidad a largo plazo, y de la relación costo/beneficio de la inhibición de PCSK9. No deberíamos olvidar, sin embargo, que la trayectoria de la ECV con el tiempo no se limita a un único evento cardiovascular, y que el reducir el nivel de LDL-C otorga beneficios acumulados a largo plazo en las arterias, modificando la trayectoria fisiopatológica de la enfermedad vascular aterosclerótica⁽¹²⁾. Por lo tanto, una evaluación crítica de estos agentes debería integrar sus beneficios para la salud acumulados a largo plazo, tanto para el individuo como potencialmente para los sistemas sanitarios. Según esto, en la tabla 2 resumimos las perspectivas futuras para la inhibición de PCSK9.

Más allá de la meta de LDL-C: lipoproteínas ricas en triglicéridos y lipoproteína (a)

Además del LDL-C, en virtud del marcado aumento del número de receptores de LDL, la inhibición de PCSK9 puede impactar sobre otros componentes del perfil lipídico aterogénico, incluyendo lipoproteínas ricas en triglicéridos y remanentes (TGRL); dicha acción puede igualmente modular niveles tanto de lipoproteína de alta densidad (HDL) como apolipoproteína (apo) AI por vía de mecanismos de remodelación intravascular. Tal como se ejemplificara con los primeros resultados del estudio OSLER, los niveles de TGRL aterogénicos están significativamente reducidos cuando se inhibe PCSK9, mientras que los de HDL/apoAI pueden aumentar⁽⁴⁴⁾; se han hecho hallazgos similares en todos los estudios fase III de ODYSSEY⁽³⁴⁾. Interesa especialmente obtener más información sobre estas acciones como función del perfil lipídico basal, ya que no podemos excluir la posibilidad de que puedan aumentar el beneficio clínico que se obtiene de reducir solo el LDL-C.

Llama la atención la falta de efecto terapéutico de las estatinas sobre un potente factor de riesgo lipídico aterotrombogénico, Lp(a), especialmente porque actualmente hay mucha evidencia que sugiere que se trata de un factor de riesgo causal independiente, genéticamente determinado para ECV prematura^(58,59). Además, los estudios de aleatorización mendeliana le atribuyen un papel clave a Lp(a) en la valvulopatía aórtica calcificada, una observación apoyada por las nuevas perspectivas mecanicistas íntimamente vinculadas a su contenido de fosfolípidos oxidados^(60,61). El hallazgo de que la inhibición de PCSK9 reduce los niveles circulantes de Lp(a) en hasta 35%^(62,63) y que este efecto puede explicarse por lo menos parcialmente en la disponibilidad suprafisiológica de receptores de LDL para su catabolismo, representa un avance mecanicista importante⁽⁶⁴⁾. Los estudios en curso sobre los resultados cardiovasculares para los inhibidores de PCSK9 pueden revelar si una reducción de Lp(a) contribuye a una reducción general de eventos. Por último, sin embargo, la respuesta a esta pregunta puede requerir un ensayo que involucre la inhibición “*anti-sense*”^{*} de la producción hepática de apo(a) en pacientes con alto riesgo cardiovascular que presenten niveles elevados de Lp(a); un escenario así ha ingresado en el terreno de las posibilidades con el nuevo desarrollo de ISIS-APO(a) Rx, gracias al cual se puede reducir las concentraciones de Lp(a) en hasta 80%, dependiendo de la dosis⁽⁶⁵⁾.

* “*anti-sense*”: antisentido: cadena de ADN que contiene la misma cadena de nucleótidos que el ARN mensajero

Necesidades clínicas no satisfechas en la dislipemia: el horizonte terapéutico

Hasta la fecha, no se ha logrado satisfacer las necesidades clínicas de la hipertrigliceridemia moderada, por lo que son un objetivo central de nuestro radar terapéutico. En especial, interesa la dislipemia mixta altamente aterogénica que involucra niveles elevados de TGRL y un nivel subnormal de HDL-C, lo que constituye un perfil típico de la resistencia a la insulina^(66,67). La genética molecular claramente ha identificado la mayoría de dichos estados dislipídicos como poligénicos, sobre los cuales se superponen las influencias ambientales^(66,68). Sin embargo, a la luz de las nuevas perspectivas genéticas que indican que una mutación con pérdida de función de apoCIII lleva a una caída concomitante de los niveles de TGRL y del riesgo cardiovascular, la novedosa acción selectiva del gen apoCIII mediante inhibición “*anti-sense*” aporta un considerable optimismo a este campo⁽⁶⁹⁾. Ciertamente, utilizando un protocolo de inyección semanal en los estudios fase II⁽⁶⁹⁾

Tabla 2. Inhibición de PCSK9: perspectivas futuras

Resultados cardiovasculares de los ensayos fase III
Impacto sobre la enfermedad vascular aterosclerótica (ensayo de imagenología de Glasgow)
Impacto de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, remanentes y reducción de lipoproteína (a) y aumento de HDL/ apolipoproteína AI, sobre la progresión de la enfermedad y la reducción de los eventos cardiovasculares
Datos de seguridad a largo plazo, de la vida real, de la vigilancia post comercialización, incluyendo la seguridad de los niveles muy bajos de LDL-C, y posible frecuencia de anticuerpos neutralizantes o de unión anti-fármaco
Evaluación de la seguridad y eficacia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota con alto riesgo (ensayo HAUSER-RCT)
Evaluación de la eficacia en otras poblaciones de pacientes en alto riesgo, para incluir mujeres post menopáusicas, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 1 y tipo 2, enfermedad arterial periférica y enfermedades autoinmunes
Uso de terapia de anticuerpos PCSK9 para amplificar y prolongar la reducción de LDL-C mediada por aferesis de LDL prolongada en pacientes con hipercolesterolemia familiar, con afectación severa, con la posibilidad de reducir la frecuencia de las sesiones de tratamiento de aferesis
Evaluación de costo-efectividad a largo plazo como una función del seguimiento de los pacientes a largo plazo en sistemas sanitarios individuales
HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDL-C: LDL Colesterol

se obtuvieron reducciones dependientes de la dosis que alcanzan ≈80% en pacientes hipertriglicéridémicos (triglicéridos basales —4,0-22,6 mmol/l o 350-2.000 mg/dl). No se identificaron problemas de seguridad.

Los pacientes con ERC tienen un alto riesgo cardiovascular³; los hallazgos preliminares sugieren que la inhibición de PCSK9 es tan eficaz para reducir LDL-C en aquellos con ERC moderada como en los que tienen una ERC leve o que no presentan ERC, y no hay evidencias que sugieran problemas de seguridad⁽⁷⁰⁾.

Prevención cardiovascular en los pacientes diabéticos

Luego de numerosos ensayos cardiovasculares realizados en los últimos años en pacientes con diabetes que sugieren que no hay reducción del riesgo a corto y mediano plazo con los agentes anti-hiperglicémicos, el ensayo EMPA-REG OUTCOME co-

municó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y global utilizando un inhibidor de SGLAT-2, empaglifozina en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular⁽⁷¹⁾. Estas observaciones tendrán un impacto importante en el manejo futuro de la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Perspectivas novedosas para un mejor control de la hipertensión

El estudio PATHWAY-2 ha sugerido que la espironolactona es una droga particularmente efectiva para asociar en el tratamiento de la hipertensión resistente⁽⁷²⁾. Los resultados del estudio PATHWAY-3 avalan el uso en primera línea de amiloride más hidroclorotiazida en pacientes hipertensos que necesitan tratamiento con un diurético⁽⁷³⁾. El estudio DENERHTN examinó 106 pacientes con hipertensión resistente bien definida y sugirió que la denervación renal más un tratamiento antihipertensivo escalonado normalizado (SSAHT, por su sigla en inglés) disminuía la presión arterial ambulatoria más que el SSAHT solo a los 6 meses⁽⁷⁴⁾, despertando esperanzas en cuanto a que la denervación renal pudiera disminuir la presión arterial en pacientes bien seleccionados.

Es importante destacar que el estudio SPRINT⁽⁷⁵⁾ demostró que entre los pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin diabetes, plantearse como meta una presión sistólica de <120 mmHg, comparado con <140 mmHg, arrojaría tasas más bajas de eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales y muerte por cualquier causa, si bien se observaron tasas significativamente más altas de algunos eventos adversos en el grupo de tratamiento intensivo. Este ensayo fue más grande que el estudio anterior ACCORD, donde se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de eventos cardiovasculares al reducir la presión arterial más agresivamente.

Resumen y conclusión

En el año 2015 se han visto grandes avances en el control de la dislipemia, la hiperglicemia y la hipertensión. Estos factores de riesgo ejercen su efecto nocivo a lo largo de todo el proceso aterogénico. Sin embargo, la dislipidemia puede ser un objetivo específico cuando se busca atenuar la progresión de las placas avanzadas. Es en este contexto que la marcada eficacia de la inhibición de PCSK9 para reducir los niveles de LDL-C por debajo del valor crítico de 1,8-2,1 mmol/l (70-80 mg/dl) requerido para detener la progresión de la

enfermedad en la mayoría de los pacientes, puede tener un interés terapéutico importante^(76,77). Ciertamente, con una reducción rápida de LDL-C a niveles muy bajos después de algún evento cardiovascular, ¿se podría lograr un agotamiento rápido de los lípidos y mejorar el contenido de la matriz fibrosa en las placas difusas del árbol arterial y con ello una estabilización irreversible —o por lo menos prolongada— de las placas con la ulterior reducción de los eventos cardiovasculares?

¿Podría una rápida atenuación de la dislipidemia por parte de los inhibidores de PCSK9 atenuar la erosión endotelial sobre placas complejas, disminuyendo indirectamente las complicaciones trombóticas? Estas preguntas plantean un reto para la cardiología, obligándonos a determinar las estrategias farmacoterapéuticas más eficaces para la prevención de la ECV. Finalmente, los primeros grandes datos de resultados cardiovasculares de la inhibición de SGLAT-2 tendrán un impacto importante sobre el futuro del tratamiento de la diabetes; y en la hipertensión, los estudios PATHWAY y SPRINT han brindado perspectivas valiosas en cuanto a la optimización del tratamiento.

Contribuciones de los autores

M.J.C., S.B., y U.L. obtuvieron los datos, redactaron el manuscrito, e hicieron la revisión crítica del manuscrito en su contenido intelectual clave.

Reconocimiento

Los autores están en deuda con Jane Stock por su asistencia con la documentación de la literatura.

Conflictos de interés: M.J.C. ha recibido fondos de investigación de CSL, Kowa, MSD, Pfizer y Randox Laboratories, y honorarios por participación en la Oficina de Oradores y Juntas Asesoras de Amgen, AstraZeneca, Kowa, Merck, Pfizer, Sanofi-Regeneron, y Unilever. U.L. ha recibido honorarios por conferencias o juntas asesoras o fondos de investigación de Roche, Sanofi, Amgen, MSD, Pfizer, Servier, Menarini, Astra, St Jude, Orbis&Neich, y Terumo. S.B. no declara ningún conflicto de interés. S.B. ha recibido fondos de investigación de Abbott, Abbott Diagnostics, Bayer, Boehringer Ingelheim, SIEMENS y Thermo Fisher. Ha recibido honorarios por conferencias de Abbott, Abbott Diagnostics, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Pfizer, Roche, SIEMENS Diagnostics, SIEMENS, Thermo Fisher y como miembro de las Juntas Asesoras y consultas para Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis, Roche y Thermo Fisher.

Bibliografía

1. **Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M.** Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
2. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33: 1635-701.
3. **Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.** ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
4. **Avanzini F, Marzona I, Baviera M, Barlera 5, Milani V, Caimi V, et al; Risk and Prevention Study Collaborative Group.** Improving cardiovascular prevention in general practice: Results of a comprehensive preventive strategy in subjects at high risk. *Eur J Prey Cardiol* 2015; pii: 2047487315613664. [Epub ahead of print].
5. **Lachman S, Peters RJ, Lenges MA, Mulligan AA, Luben RN, Wareham NJ, et al.** Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prey Cardiol* 2015; pii: 2047487315602015. [Epub ahead of print].
6. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu 5, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
7. **Catapano AL, Ference BA.** IMPROVE-IT and genetics reaffirm the causal role of LDL in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;241:498-501.
8. **Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al.** Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
9. **Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD.** Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.
10. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
11. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al.** Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
12. **Packard CJ, Ford I.** Long term follow-up of lipid-lowering trials. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:572-9.
13. **Libby P, Pasterkamp G.** Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J* 2015;36: 2984-7.
14. **Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, Back M, Badimon L, Bochaton-Piallat ML, et al; ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology.** Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36:2635-42.
15. **Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN.** PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26:511-20.
16. **Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al.** Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131:2104-13.
17. **Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al.** Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biomag study. *Am Coll Cardiol* 2015;65:1065-74.
18. **Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, Gramegna M, Refaat H, Scalone G, et al.** Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2015;36:1377-84.
19. **Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'Ascenzo F, Montefusco A, Omede' P, et al.** Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; doi: 10.1093/ehjci/jev283.
20. **Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al.** Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385: 2264-71.

21. **Gerstein HC, Pare G, McQueen MJ, Haanel H, Lee SF, Pogue J, et al; ORIGIN Trial Investigators.** Identifying novel biomarkers for cardiovascular events or death in people with dysglycemia. *Circulation* 2015;132: 2297-304.
22. **Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al; MORGAM Investigators.** High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J* 2014;35:271-81.
23. **Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S.** High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Orclulation* 2015;131:1851-60.
24. **Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group.** Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610-20.
25. **Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy.-European Athero-sclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Man-agement. *Eur HeartJ* 2015;36:1012-22.
26. **Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X Warren HR, et al.** Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide as-sociation studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Comm* 2014;5:5068.
27. **Kataoka Y, St John J, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, et al.** Atheroma progression in hyporesponders to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:990-5.
28. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Familial hypercholesterolaemia is under-diagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Athero-sclerosis Society. *Eur HeartJ* 2013; 34:3478-90.
29. **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterol-aemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
30. **Fazio S.** The role of PCSK9 in intestinal lipoprotein metabolism: synergism of statin and ezetimibe. *Atherosclerosis Suppl* 2015;17C:23-6.
31. **Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gain-ing decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2425-37.
32. **Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Rowchalk D, et al.** Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115:1212-21.
33. **Dadu RT, Ballantyne CM.** Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-75.
34. **Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.** The Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. 9 June 2015. Briefing document BLA 125559. Praluent (alirocumab) injection. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449867> (3 November 2015).
35. **Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.** The Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. June 10, 2015. Briefing document. Repatha (evolocumab) injection. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM450072.pdf> (3 November 2015).
36. **Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan S, et al.** Effects of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, alirocumab, on lipid and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *Gradation* 2015;132:A18390 (abstract).
37. **Fitzgerald K, Kallend D, White S, Borodovsky A, Sutherland J, Bettencourt B, et al.** A phase 1, randomized, placebo-controlled, single ascending and multiple dose study of subcutaneously administered ALN-PCSSC in subjects with elevated low density lipoprotein cholesterol. *Eur HeartJ* 2015;36(Abtract supplement):309.
38. **Shimada YJ, Cannon C.** PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur HeartJ* 2015;36:2415-24.
39. **Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al; RUTHERFORD-2 Investiga-**

- tors. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-340.
40. **De Backer G, Kastelein JJ, Landmesser U.** The year in cardiology 2014: prevention. *Eur Heart J* 2015;36:214-8.
 41. **Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al.** ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
 42. **Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, et al.** Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. *Circ Res* 2015;117:731-41.
 43. **Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M.** Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58:1109-17.
 44. **Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators.** Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
 45. **Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, Leiter LA, Muller-Wieland D, Henry RR, et al.** Alirocumab effect on glycemic measures in patients without diabetes at baseline. *Circulation* 2015;132:A16863 (abstract).
 46. **Ginsberg HN, Farnier M, Robinson JG, Cannon CP, Sattar N, Baccara-Dinet MT, et al.** Efficacy and safety of alirocumab: pooled analyses of 1048 individuals with diabetes mellitus from five placebo-controlled Phase 3 studies of at least 52 weeks duration. *Circulation* 2015;132:A17070 (abstract).
 47. **Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenaault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al.** Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
 48. **Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators.** Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372: 1489-99.
 49. **Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A.** Low PCSK9 and LDL cholesterol and risk of dementia, Parkinson's disease, and epilepsy—a Mendelian randomization study. *Circulation* 2015;132:A19109 (abstract).
 50. **EBBINGHAUS: Evaluating PCSK9 Binding antibody Influence on cognitive Health in High cardiovascular Risk Subjects.** ClinicalTrials.gov Identifier NCT02207634. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634 (3 November 2015).
 51. **Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S.** 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:169-178.
 52. **Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, et al; OSLER Investigators.** Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234-43.
 53. **Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al.** Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.
 54. **SPIRE-1: The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615;RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01975376. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975376> (3 November 2015).
 55. **SPIRE-2: The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615; RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01975389. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389> (3 November 2015).
 56. **FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01764633. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633> (3 November 2015).
 57. **ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727).** ClinicalTrials.gov Identifier NCT01663402. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402> (3 November 2015).
 58. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.

59. **Tsimikas S, Hall JL.** Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardio-vascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies.] *Am Coll Cardiol* 2012;60:716-21.
60. **Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bosse Y, Dumesnil JG, et al.** Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis.] *Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-1246.
61. **Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, Boulanger MC, Dahou A, Lepine JL, et al.** Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation* 2015;132: 677-90.
62. **Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al.** Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1278-88.
63. **Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, et al.** Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;114:711-5.
64. **Romagnuolo R, Scipione C, Boffa MB, Marcovina SM, Seidah NG, Koschinsky ML.** Lipoprotein(a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor.] *Biol Chem* 2015;290: 11649-62.
65. **Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al.** Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2010;386:1472-83.
66. **Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 655-66.
67. **Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
68. **Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D.** Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease.] *Am Coll Cardiol* 2014;64: 2525-40.
69. **Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al.** Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2015;373:438-47.
70. **Toth PP, Cannon CP, Kastelein JJ, Colhoun HM, Koren A, Louie MJ, et al.** Alirocumab LDL-C-lowering efficacy in patients with moderate CKD. *Circulation* 2015;132:A17086 (abstract).
71. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
72. **Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group.** Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, cross-over trial. *Lancet* 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
73. **Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al; British Hypertension Society's Prevention; Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group.** Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15) 00377-0.
74. **Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Mange M, Bobrie G, Delsart P, et al; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Investigators.** Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957-65.
75. **The SPRINT Research Group.** A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].
76. **Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al.** Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365: 2078-87.
77. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.

Diagnóstico diferencial de las taquicardias con QRS ancho: comparación de dos algoritmos electrocardiográficos

Elisabeth Kaiser, Francisco C.C. Darrieux, Silvio A. Barbosa, Rodrigo Grinberg, Andre Assis-Carmo, Julio C. Sousa, Denise Hachul, Cristiano F. Pisani, Eva Kosa, Carlos A. Pastore, Mauricio I. Scanavacca

Este artículo fue publicado en *Europace* 2015 Sep;17(9):1422-7. doi: 10.1093/europace/euu354 y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio es comparar el desempeño de dos criterios electrocardiográficos (ECG) para diferenciar la taquicardia ventricular (TV) de la supraventricular (TSV): Brugada y colaboradores (derivaciones del plano horizontal [PH] y Vereckei y colaboradores (plano frontal [PF], específicamente en la derivación VR) tomando el estudio electrofisiológico (EEF) como patrón oro. Luego de la comparación se realizan sugerencias para obtener un mejor diagnóstico de taquicardia con complejo QRS ancho (TCA) en situaciones de emergencia.

Métodos y resultados: se seleccionaron 51 pacientes consecutivos con ECG de 12 derivaciones durante una TCA regular inducida por EEF. Cada ECG fue dividido en dos partes: PH (V1-V6) y PF (D1-D3, aVR, aVL y aVF), y se los distribuyó aleatoriamente a tres observadores que desconocían el diagnóstico del EEF y el plano ECG complementario, dando lugar en total a 306 análisis de ECG. Los observadores siguieron los cuatro pasos de ambos algoritmos, contabilizando el “tiempo hasta el diagnóstico”. Se calcularon la sensibilidad global, especificidad, el porcentaje de diagnósticos incorrectos y las razones de probabilidad positivas y negativas, paso a paso (+LR y -LR, por sus siglas en inglés). Se diagramó una curva de Kaplan-Meier para el “tiempo hasta el diagnóstico” final. Se valoró el acuerdo interobservador con estadística kappa. La sensibilidad global fue igualmente alta en los algoritmos PF y PH (89,2% versus 90,1%) y las clasificaciones incorrectas fueron 27,4% y 24,7%. Hubo 48 análisis correctos utilizando los criterios de Vereckei y demoraron 9,13 s en diagnosticar la TV en el primer paso, mostrando que el primer paso fue rápido, con una alta +LR generando cambios concluyentes para la probabilidad de TV previo a la prueba (72,6%) y posterior a la prueba (98,0%).

Conclusión: ambos algoritmos en general son similares para el diagnóstico de TCA; sin embargo, el primer paso de Vereckei (R inicial en aVR) es una herramienta sencilla, reproducible, exacta y rápida. La negatividad de este paso requiere un enfoque “holístico” para distinguir TV de TSV.

Palabras clave: TAQUICARDIA DE QRS ANCHO
ALGORITMO DE BRUGADA
ALGORITMO DE VERECKEI
TAQUICARDIA VENTRICULAR
TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR
DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO

Unidad de Arritmia. Instituto del Corazón (InCor), Universidad de San Pablo, Facultad de Medicina, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, San Pablo, SP 04011-060, Brasil

Correspondencia: Elisabeth Kaiser. Correo electrónico: kaiser.zsocio@gmail.com

Publicado en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. The Author 2015. Por permisos, por favor, dirigirse a journals.permissions@oup.com

Recibido el 13 de agosto 2014; aceptado después de su revisión el 6 de noviembre de 2014; publicación en línea el 19 de enero de 2015.

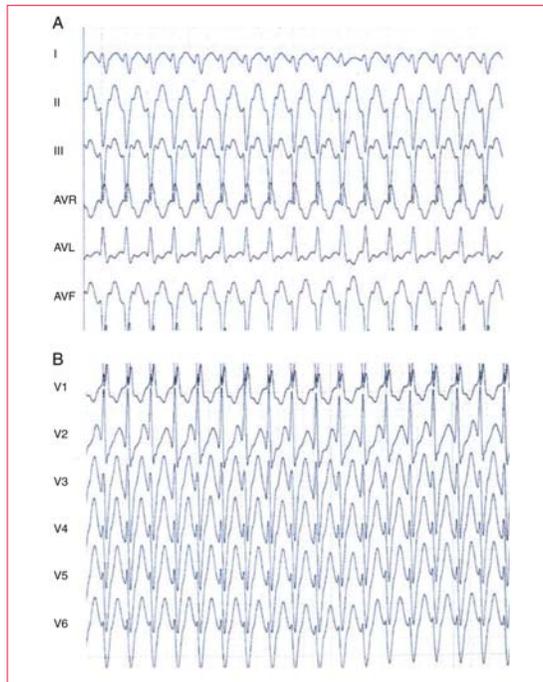


Figura 1. Estas son las muestras de ECG en (A) plano frontal y (B) plano horizontal que recibieron los observadores.

Introducción

La arritmia ventricular, particularmente la taquicardia ventricular (TV), es la causa más común de muerte súbita cardíaca. De ahí la especial importancia que tiene el establecer un diagnóstico rápido. Si se encuentra taquicardia, el primer examen a realizar en la sala de emergencia es un electrocardiograma (ECG).

Pese a décadas de meticulosas evaluaciones del ECG, el diagnóstico diferencial electrocardiográfico de las taquicardias con QRS ancho regular sigue siendo muy difícil. Estas taquicardias pueden ser de origen ventricular (TV) o supraventricular (TSV). Esta última puede presentarse con una conducción aberrante o preexcitación ventricular. Se han propuesto diferentes criterios para diferenciar estas ta-

¿Qué hay de nuevo?

- La finalidad de este estudio fue comparar la capacidad de dos algoritmos de cuatro pasos (Brugada y Vereckei) para diagnosticar las taquicardias de complejo ancho, dado que sigue resultando difícil hacer el diagnóstico diferencial de esta entidad.
- El primer paso de los criterios de Vereckei fue rápido, fácil de usar y obtuvo una alta puntuación por diagnóstico correcto, con alta concordancia entre los diferentes observadores.

quicardias utilizando aspectos morfológicos o numéricos. Uno de los métodos de diagnóstico diferencial más comunes es el algoritmo propuesto por Brugada y colaboradores⁽¹⁾, que utiliza derivaciones en plano horizontal (PH) en ECG.

Vereckei y colaboradores propusieron un nuevo algoritmo utilizando derivaciones en el plano frontal (PF)⁽²⁾ y luego utilizando la derivación aVR⁽³⁾ con este fin.

El objetivo del estudio fue comparar la capacidad de estos dos algoritmos, Brugada y Vereckei, para diagnosticar la taquicardia de complejo ancho (TCA), utilizando el estudio electrofisiológico como patrón de referencia. Además, nos propusimos observar si nuestros resultados podían ayudarnos a mejorar el diagnóstico de TCA en la sala de emergencia y en la unidad de cuidados intensivos.

Métodos

En un estudio observacional y prospectivo en nuestra institución se registraron todos los pacientes consecutivos con TCA regular y con indicación para EEF. Se registró un ECG de 12 derivaciones durante el EEF en presencia de taquicardia regular con QRS ancho. Se cortó cada ECG en dos partes según los dos planos electrocardiográficos: el plano frontal (PF) y el plano horizontal (PH). El PF comprende las derivaciones D1, D2, D3, aVR, aVL, y aVF; fue utilizado para el método diagnóstico sugerido por Vereckei (figura 1A). El PH, con las derivaciones V1-V6, fue utilizado para el algoritmo sugerido por Brugada (figura 1B).

Tres cardiólogos especializados en arritmias participaron como observadores independientes. Cada uno de ellos analizó todos los cortes de ECG en diferentes momentos y lugares. Desconocían los resultados del EEF, la información clínica y demográfica sobre los pacientes y el trazado complementario del plano del ECG, que analizaban en un momento en particular.

Cada observador siguió los cuatro pasos secuenciales de ambos algoritmos en manera de libro abierto. Registraron en una planilla el diagnóstico establecido por el método aplicado (PH o PF), el paso utilizado para hacer la conclusión definitiva y el tiempo en segundos que les había llevado llegar a la conclusión. Si el diagnóstico no era concluyente, ni siquiera después del cuarto paso de ninguno de los algoritmos, se consideraba que el resultado era TV. Se tomaron las decisiones sin que los observadores conversaran entre ellos. Para comparar los análisis de los algoritmos, se consideraron los resultados de EEF como el patrón oro para el diagnóstico final.

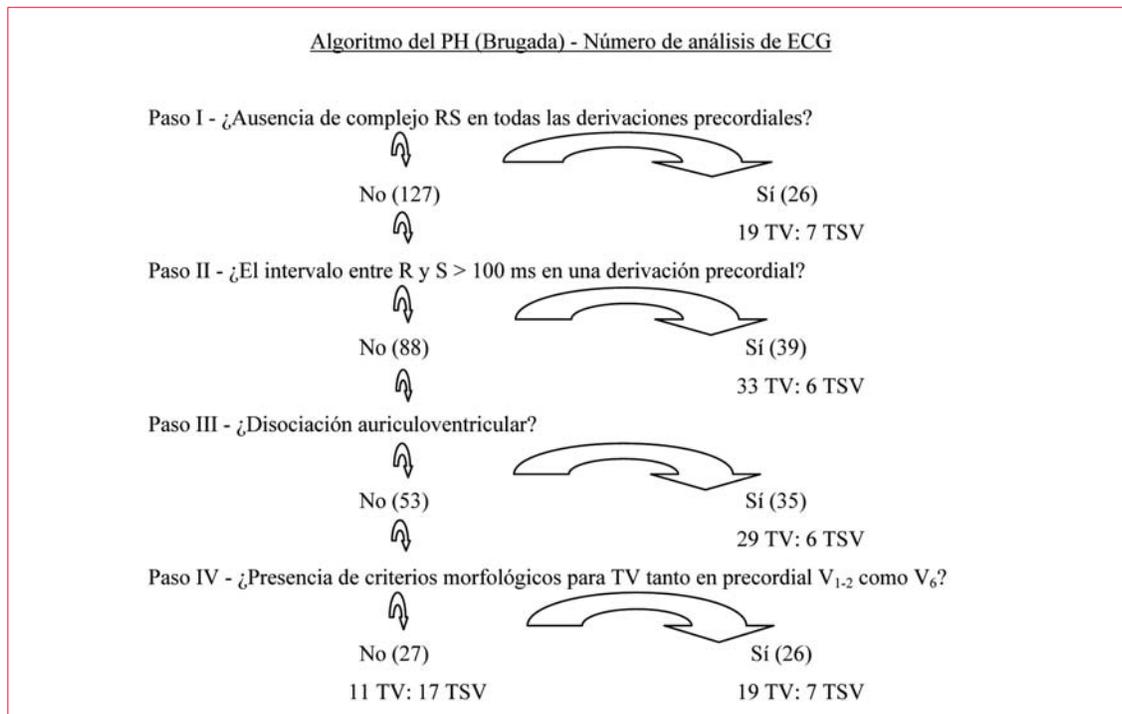


Figura 2. Algoritmo del PH con el análisis de 153 ECG.

Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 15, un software estadístico. Se calcularon la sensibilidad global, la especificidad, la tasa de diagnósticos equivocados y el tiempo que se demoró en hacer el diagnóstico para cada método.

Se diagramó una curva de Kaplan-Meier (prueba de Breslow) para el análisis del tiempo dedicado hasta llegar al diagnóstico. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar las tasas de diagnósticos correctos en ambos algoritmos y para comparar el tiempo que se demoró en el paso I del PF y el tiempo diagnóstico correspondiente del PH. La concordancia entre los observadores se estableció mediante la prueba kappa (k estadística). Se obtuvo la curva ROC para ambos algoritmos y se hizo la comparación entre ellos utilizando la prueba t .

Se describió el tiempo que se demoró en llegar a la conclusión correcta por el primer paso en el PF, con los tiempos correspondientes en el PH, utilizando medidas de resumen (media, desvío estándar, mediana, mínima y máxima). Estos tiempos se compararon utilizando ecuaciones de estimación generalizadas con distribución marginal normal y función de enlace de identidad. Se utilizó el software Biostat 5.0 para determinar la sensibilidad paso por paso, la especificidad y las razones de probabilidad (LR). Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Según los 51 EEF, hubo 37 casos de TV (7 taquicardias fasciculares) y 14 casos de TSV (72,55% y 27,45%, respectivamente), dando un total de 306 análisis de ECG realizados por los tres observadores, 153 en cada plano electrocardiográfico (figuras 2 y 3).

La sensibilidad global fue alta y similar en ambos métodos (90,1% en el PH vs 89,2% en el PF). La especificidad global fue similar en ambos métodos (35,7% en el PH vs 28,6% en el PF). El área bajo la curva ROC fue 0,62 en el PH y 0,59 en el PF ($p=0,07$). El porcentaje de clasificaciones incorrectas fue en promedio 24,9% en el PH y 27,5% en el PF ($p=0,14$).

La curva de Kaplan-Meier mostró que cuanto más se demorara en llegar a una conclusión, mayor era la frecuencia de diagnósticos equivocados. Cuando el tiempo demorado en llegar al diagnóstico superaba los 25-30 s en ambos algoritmos, el número de clasificaciones incorrectas aumentaba significativamente para todos los observadores, especialmente en el PF (figura 4).

El índice kappa mostró una concordancia de moderada a buena entre los observadores en el PF ($k=0,612$ IC 95%, 0,328-0,896) y fue negativa en el PH ($k=-0,088$ IC 95%, -0,170 a -0,005).

Entre los 153 ECG analizados por los criterios del PF, 49 fueron diagnosticados como TV en el primer paso, siendo 48 casos confirmados por EEF (31,8%)

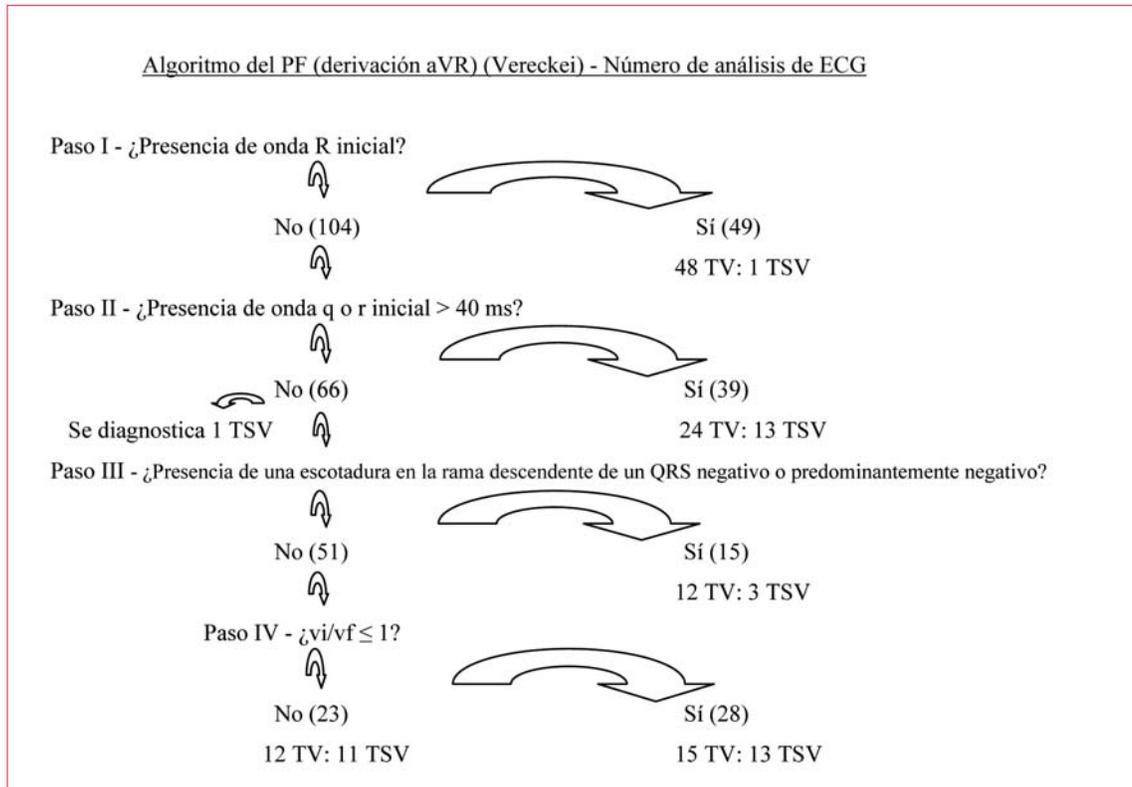


Figura 3. Algoritmo del PF con el análisis de 153 ECG.

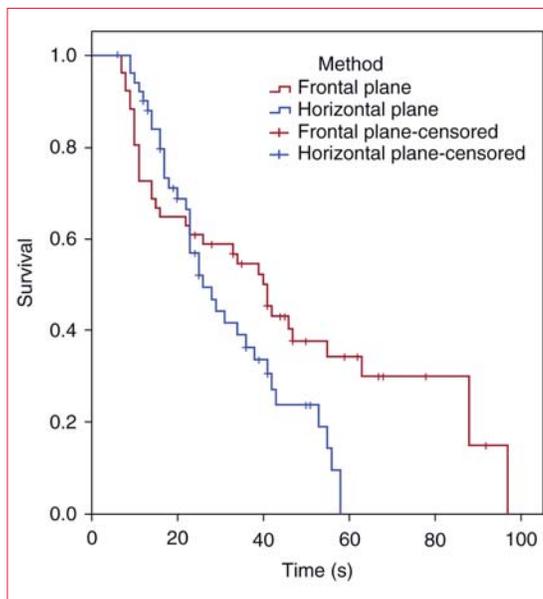


Figura 4. Ejemplo de curva de Kaplan-Meier de uno de los observadores. La curva de PF muestra una caída inicial rápida (primeros 20-25 s), sin errores (censurado), lo que significa que aproximadamente 30% de las clasificaciones correctas fueron obtenidas rápidamente en el PF en < 25 s. Después de este período, el tiempo para completar la totalidad del algoritmo de PF es más largo y se acompaña de tasas más altas de clasificaciones incorrectas. A la inversa, la curva de PH muestra que el tiempo que se demora en completar el algoritmo es más corto, pero se observaron errores en toda la curva.

en un tiempo promedio de 9,13 s. Utilizando el algoritmo del PH, 26 casos de los 153 fueron diagnosticados como TV en el primer paso (19 confirmados como correctos mediante EEF) en un tiempo promedio de 9,9 s.

Según el análisis del paso I en ambos algoritmos hubo menos diagnósticos incorrectos utilizando el PF que el PH (2,1% vs 26,9% p=0,002).

Considerando los 48 análisis de ECG correctos en el primer paso de los criterios del PF (tiempo medio de 9,13 s.), 47 también fueron diagnosticados en el PH correspondiente, si bien la mayoría de ellos se alcanzaron en los pasos ulteriores, en una media de tiempo de 26,53 s (p < 0,001) (figura 5).

El análisis sistemático de los dos algoritmos, según sensibilidad, especificidad, exactitud y LR demostró alta especificidad en ambos algoritmos, con baja sensibilidad (tabla 1).

Otro aspecto relevante del primer paso del algoritmo del PF fue la concordancia entre los observadores. Tal como se observa en la tabla 2, hubo concordancia entre los tres observadores en diez casos (30 análisis) y concordancia entre dos observadores en cinco casos (10 análisis).

Entre las siete taquicardias fasciculares (21 análisis por plano), 15 fueron correctas con el método del PH, mientras que 11 fueron correctas con el método del PF (p=0,20).

Seis casos en los que se utilizó el método del PF y dos en los que se utilizó el método del PH fueron clasificados como no concluyentes ($p=0,15$).

Discusión

La confiabilidad o validez de una prueba diagnóstica tiene que incluir dos aspectos: reproducibilidad y exactitud. La reproducibilidad tiene que ver con la concordancia de los resultados cuando se repite la prueba en circunstancias similares, sea por el mismo observador o por otros observadores que realizan la prueba. La baja reproducibilidad puede ser debida a problemas con la prueba misma o cuando la prueba requiere interpretación. Cuanto más subjetiva sea una prueba, mayor es la posibilidad de desacuerdo, aun entre expertos. La reproducibilidad de una prueba se mide mediante estadística kappa (k). La posibilidad de que haya diferentes interpretaciones, subjetividad de uno o más pasos del algoritmo de PH dio lugar a una k negativa decepcionante, mostrando mayor desacuerdo que acuerdo entre los observadores. El algoritmo de PF reveló un índice de concordancia de moderado a bueno, lo que indica una reproducibilidad aceptable. Los criterios de PF, sin embargo, produjeron un porcentaje levemente superior de clasificación incorrecta comparado con el patrón oro que los criterios de PH, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa.

La exactitud se mide mediante sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC, valores predictivos y las razones de probabilidad positivas y negativas (+LR y -LR, respectivamente). Altos niveles de exactitud y reproducibilidad llevan al reconocimiento de una buena prueba diagnóstica. Si no se puede cumplir con ninguna de estas características queda amenazada la utilidad clínica de la prueba diagnóstica en cuestión^(4,5).

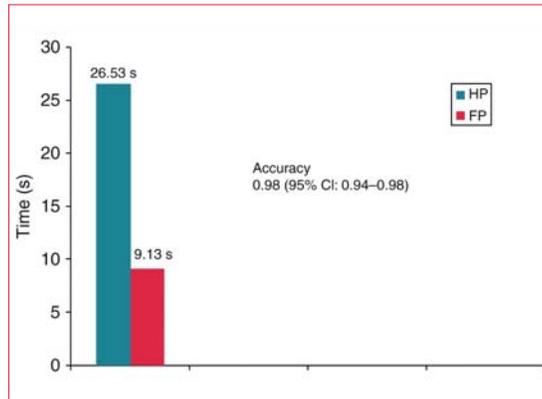


Figura 5. Tiempo (en segundos) que se demora en obtener la clasificación correcta, demostrando un tiempo notablemente más corto de 10 s utilizando el paso I en el PF comparando con los pasos del PH correspondientes. (PF=9,13 s; PH=26,53 s; $p < 0,001$).

Entre los TCA regulares, la TV es la más prevalente, constituyendo entre 70% y 75%, tal como se muestra en los estudios anteriores^(1,3,6,7). Nuestros datos mostraron una prevalencia de 72,55% de TV. Por lo tanto, sería ideal tener una prueba diagnóstica de alta sensibilidad aun cuando su especificidad fuera algo más baja⁽⁶⁾. En nuestro estudio, ambos algoritmos mostraron una alta sensibilidad global pero una especificidad global moderada a baja. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad son útiles por sí mismas solo cuando ambas tienen valores altos.

En cuanto al tiempo promedio que se demoró en completar todos los algoritmos, observamos que el PH era más corto (31 s) que el PF (54 s). Probablemente esta diferencia estuviera vinculada al hecho de que el algoritmo PH fue utilizado más ampliamente en nuestro servicio, además de la dificultad que presentan los pasos III y IV del algoritmo de PF. Sin embargo, tal como lo muestra la figura 4, el algoritmo PF dio mejores resultados que PH en los primeros 25-30 s, en términos de diagnóstico correcto.

Tabla 1. Resultados arrojados por los diferentes pasos de cada algoritmo

	Paso I FP	Paso II FP	Paso III FP	Paso IV FP	Paso I HP	Paso II HP	Paso III HP	Paso IV HP
Prevalencia (%)	72,55	61,17	59,09	52,94	72,55	72,44	67,05	56,60
Sensibilidad (%)	43,24	38,10	30,77	55,56	17,12	35,87	49,15	63,33
Especificidad (%)	97,62	67,50	88,89	45,83	83,33	82,86	79,31	69,57
Exactitud (%)	58,17	49,51	54,55	50,98	35,29	48,82	59,09	66,40
Razón de probabilidad (+)	18,16	1,17	2,77	1,03	1,03	2,09	2,38	2,08
Razón de probabilidad (-)	0,58	0,92	0,78	0,97	0,99	0,77	0,64	0,53

Tabla 2. Diagnósticos de taquicardia utilizando solo el primer paso del algoritmo del PF según cada observador.

Núm. de ECG	Observ. A	Observador B	Observador C
110.097	TV	TV	TV
310.190	TV	TV	TV
129.769	TV	TV	TV
643.603	TV	TV	TV
730.602	TV	TV	TV
165.403	TV	TV	TV
761.196	TV	TV	TV
484.385	TV	TV	TV
408.201	TV	TV	TV
877.675	TV	TV	TV
146.991	TV	TV	
962.503		TV	TV
300.072	TV		TV
548.934	TV		TV
450.346		TV	TV
194.758			TV
293.302			TV
306.672		TV	
355.955			TV
644.104	TV		
659.320		TV	
001.323		TV	
712.952	TV		
344.799			TV*

TV: taquicardia ventricular - diagnóstico correcto según EEF;
 TV*: diagnóstico equivocado de TV según el EEF.

Más allá de esto, el primer paso de los criterios de PF mostraron ser muy rápidos.

La intrigante observación mencionada anteriormente despertó nuestro interés para calcular la sensibilidad, especificidad, precisión y LR positivo y negativo paso a paso. En este análisis, a diferencia de los resultados globales, cada paso de ambos algoritmos mostraron menor sensibilidad y mayor especificidad. Esta aparente contradicción es debido al hecho de que a medida que los casos de TV son eliminados un número relativamente alto de falsos positivos aparecen, los casos de TSV.

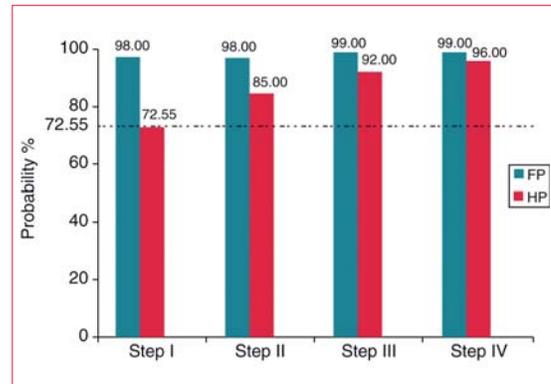


Figura 6. Incremento probabilístico de los diagnósticos correctos de TV paso por paso de ambos algoritmos. Considerando que la prevalencia de TV en nuestro material fue de 72,55% (probabilidad preprueba), observar que el primer paso del PF aumenta la probabilidad a 98%; en los pasos ulteriores la probabilidad se mantiene virtualmente estable. La gráfica de los pasos del PH presenta un leve aumento de la probabilidad.

Tal como se manifestara antes, para ser útiles, la sensibilidad y especificidad tienen que ser altas. Por esta razón, analizamos nuestros datos según nuevas y potentes LR, que constituyen una de las mejores maneras de medir y expresar la exactitud diagnóstica^(8,9). La principal ventaja de LR con respecto a otras medidas de exactitud diagnóstica, como la sensibilidad y especificidad, es su utilidad para comparar diferentes estrategias diagnósticas. Tal como se observa en la tabla 1, el mayor valor de +LR es en el primer paso del algoritmo PF (+LR=18,16). Este nivel de +LR aumentó la probabilidad preprueba para TV de 72,55% a 98% de probabilidad posprueba, cercana a un cambio concluyente. Por otro lado, cuando el primer paso de los criterios de PF no es concluyente en cuanto al diagnóstico, el diagnóstico de TV no se descarta, porque su -LR cambia la probabilidad preprueba de TV de 72,55% solo a una probabilidad posprueba de 60%.

Los otros pasos de ambos algoritmos tienen +LR mayor a 1, lo que estaría a favor del diagnóstico de TV, pero algunos pasos tienen +LR o -LR muy cercanos a 1, lo que significa que prácticamente carecen de valor diagnóstico. Como mencionáramos anteriormente, el paso I de PF aumenta la probabilidad de TV de 72,55% a 98%, y los pasos ulteriores parecen contribuir poco al aumento de este porcentaje. El paso I del PH no altera la probabilidad preprueba, y los pasos II y III muestran un salto probabilístico (figura 6).

En la misma figura podemos observar que los dos métodos al final de los cuatro pasos llegan prácticamente al mismo nivel de probabilidad de diagnóstico de TV. Sin embargo, los dos algoritmos fueron diseñados de manera que la positiv-

dad de cualquier paso haga el diagnóstico de TV y no proceda a los pasos restantes. Debido a esto, son importantes la exactitud y la rapidez de cada paso. Como se muestra en la tabla 2, de los diagnósticos totales realizados por el paso I de PF, se observó concordancia entre tres observadores en diez casos (30 análisis, correspondiendo a 61,2%) y entre dos observadores en cinco casos (diez análisis o 20,4%). El diagnóstico correcto realizado por un solo observador y el diagnóstico equivocado representaron 16,3% y 2%, respectivamente. En este contexto, no fue posible calcular el valor k , dado que solo se puede realizar al final de la estrategia diagnóstica en todos los acuerdos, independientemente de si el diagnóstico es correcto o equivocado.

El primer paso de los criterios de PF es particularmente útil. En 48 de nuestros casos (ver nuevamente la figura 5), el diagnóstico correcto se hizo en 9,13 s, con el solo uso de este paso del PF. De no ser así, los mismos casos demoraron 26,53 s para el diagnóstico, utilizando el PH. Esto se puede ejemplificar volviendo a la figura 1A y B, donde fue fácil diagnosticar la taquicardia como TV utilizando solo la derivación aVR, que describía una R pura (primer paso del PF). Por otro lado, el mismo caso pudo hacerse el diagnóstico solo en el análisis morfológico (cuarto paso) del PH, utilizando la relación R/S en las derivaciones V5 y V6. Pese a que el paso I del PH también es rápido, no se realizaron análisis más detallados debido al número considerable de diagnósticos falso-positivos.

Hubo consenso entre los observadores en el sentido que los pasos I y II del nuevo algoritmo (PF) eran fáciles de usar, pero los pasos III y IV demostraron ser más difíciles, a menudo requiriendo una lupa, tal como se observa en otro estudio⁽¹⁰⁾; eso limita su uso en el mundo real, especialmente en la sala de emergencia. Más allá de ello, el uso del tercer y cuarto paso prolongó el tiempo que se demora en llegar a una conclusión y aumentó la posibilidad de diagnóstico incorrecto (figura 4). Por esta razón, los autores sugieren que el primer paso de PF debería ser el primer abordaje en todas las TCA. Solo si este enfoque no permite llegar a un diagnóstico deberían utilizarse otros enfoques o criterios, incluyendo los datos clínicos⁽¹¹⁾. Nuestros hallazgos, si bien son relevantes en el diagnóstico de TV, no obvian la decisión clínica. Este “enfoque holístico” implica analizar la TCA en todos los aspectos, utilizando otros criterios ECG además de los datos clínicos, tales como el estado hemodinámico, los antecedentes de cardiopatía estructural, y otras características relevantes para cada caso.

Conclusión

Los algoritmos de Brugada y Vereckeí, en términos generales, son similares para el diagnóstico de TCA. Sin embargo, el paso I del algoritmo de Vereckeí (PF) es una herramienta sencilla y útil para realizar el diagnóstico diferencial de la taquicardia regular con QRS ancho. Este paso obtuvo una alta puntuación para diagnóstico correcto, con un tiempo breve, y una alta concordancia entre los observadores, lo que justifica su uso en la sala de emergencia. Si después del primer paso del algoritmo de Vereckeí sigue habiendo preocupación, recomendamos un análisis cuidadoso de todo el ECG utilizando otros criterios, como el algoritmo de Brugada (PH), los pasos posteriores del algoritmo de Vereckeí, y otros, junto con los datos clínicos del paciente.

Agradecimientos

Agradecemos a Marcia Dancini y Rogerio Ruscitto do Prado por su respectivo apoyo técnico y estadístico.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Bibliografía

1. **Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW.** A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex *Circulation* 1991; 83:1649-59.
2. **Vereckeí A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM.** Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia *Eur Heart J* 2007; 28:589-600.
3. **Vereckeí A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM.** New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia *Heart Rhythm* 2008;5:89-98.
4. **Herbert ME, Votey SR, Morgan MT, Cameron P, Dziukas L.** Failure to agree on the electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia *Ann Emerg Med* 1996;27: 35-8.
5. **Jastrzebski M, Kukla P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K.** Comparison of five electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. *Europace* 2012;14:11 65 —71.
6. **Lau EW, Ng GA.** Comparison of two diagnostic algorithms for regular broad complex tachycardia by decision theory analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24: 1118-25.
7. **Lau EW, Pathamanathan RK, Ng GA, Cooper J, Skehan JD, Griffith M.** The Bayesian approach improves the electrocardiographic diagnosis of broad

- complex tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23 (Pt. I):1519-26.
8. **Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL.** Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271:703-7.
 9. **McGee S.** Simplifying likelihood ratios. Gen Intern Med 2002;17:646,
 10. **Jastrzebski M, Kukla P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K.** Comparison of five electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardia. Europace 2012; 14:1165-71.
 11. **Alzand BSN, Crijns HJGM.** Diagnostic criteria of broad QRS complex tachycardia: decades of evolution. Europace 2011;13:465-72.

Almanac 2015: las Revistas de las Sociedades Nacionales Europeas presentan investigaciones seleccionadas que han determinado recientes avances en la cardiología clínica

Enfermedad arterial coronaria

David M. Shavelle

Este artículo fue publicado en *Heart* 2016;102:492-499, y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

En los últimos años se han visto importantes avances en la evaluación y tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Entre ellos se incluyen la evaluación de nuevos biomarcadores y métodos imagenológicos para pacientes con riesgo de enfermedad arterial coronaria, el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, un nuevo dispositivo para el tratamiento de la angina refractaria al tratamiento médico, la utilización de agentes hipolipemiantes no estatínicos, una mejor comprensión de los riesgos y beneficios de la terapia antiplaquetaria dual a largo plazo y el uso de nuevos agentes antiplaquetarios. Este artículo resume la investigación vinculada a la enfermedad arterial coronaria publicada en *Heart* en 2014 y 2015, dentro del contexto de otras revistas cardiovasculares importantes.

Epidemiología

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte en las naciones industrializadas^(1,2). Existen diferencias entre sexos; en 2012 la ECV constituyó la principal causa de muerte en mujeres en el Reino Unido, sin embargo, en hombres el cáncer es la principal causa de muerte (figura 1)⁽³⁾. Recientemente, Wilmot y colaboradores comunicaron que la mortalidad secundaria a ECV había descendido para los adultos mayores de 25 años en Estados Unidos. Sin embargo, se constató una variación en la importancia de esta caída en los diferentes grupos etarios, siendo los menores de 55 años quienes presentaron una disminución relativa menor con respecto a los grupos de edad más avanzada⁽⁴⁾.

Valoración del riesgo cardiovascular

Si bien los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son útiles en la evaluación del riesgo individual de presentar eventos cardiovasculares en el futuro, los estudios contemporáneos se han centrado en nuevos factores de riesgo y métodos imagenológicos,

en un intento por mejorar esta valoración del riesgo. Se piensa que la calcificación valvular aórtica es una manifestación de aterosclerosis sistémica, y que por lo tanto puede identificar individuos asintomáticos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Kalsch y colaboradores, utilizando datos del estudio Heinz Nixdorf Recall⁽⁵⁾, evaluaron 3.944 individuos asintomáticos y cuantificaron la calcificación valvular aórtica utilizando tomografía computada (TC). En un período de seguimiento medio de aproximadamente nueve años y luego de ajustar por los factores de riesgo tradicionales de Framingham, los que tuvieron puntuaciones de calcio en la válvula aórtica >0 presentaron un riesgo significativamente mayor de eventos relacionados a ECV en su evolución. Sin embargo, al incluir la calcificación arterial coronaria y los factores de riesgo tradicionales de Framingham, la presencia de calcificación valvular aórtica ya no predecía independientemente eventos relacionados a ECV.

La distribución del ancho de los eritrocitos es una medida de la variación del tamaño de los glóbulos rojos, y se piensa que podría ser un nuevo marcador para pacientes que presentan diversas

Correspondencia: David M Shavelle, Division of Cardiovascular Medicine, University of Southern California, 1510 San Pablo Street, Suite 322, Los Angeles, CA 90033, USA; shavelle@usc.edu

Recibido el 30 de octubre de 2015, revisado el 23 de noviembre de 2015, aceptado el 24 de noviembre de 2015. Publicado en línea por primera vez el 27 de enero de 2016.

A los efectos de citas: Shavelle DM. *Heart* 2016;102:492-499.

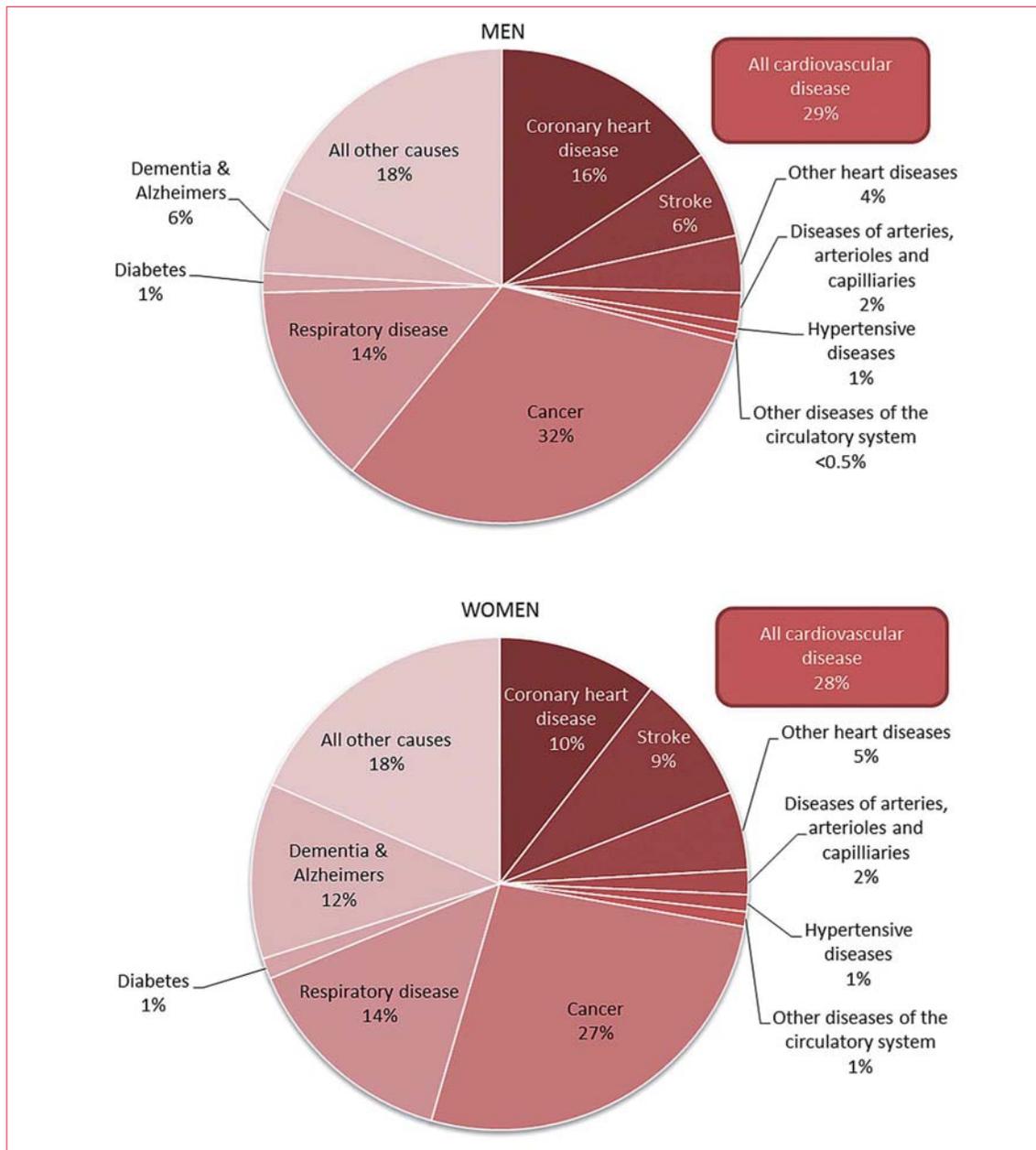


Figura 1. Muertes por causa y sexo, Reino Unido. Esta figura compila datos de cuatro países del Reino Unido. En Irlanda del Norte, los datos de cáncer de pulmón solo incluyen el código C34 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10. Adaptado de Inglaterra y Gales, Oficina de Estadísticas Nacionales (2014): Las muertes registradas por causa, sexo y edad. <http://www.statistics.gov.uk> (acceso enero de 2014); Escocia, Registro Nacional de Escocia (2014): Muerte por sexo, edad y causa. <http://www.gro-scotland.gov.uk> (acceso: enero de 2014); Irlanda del Norte, Agencia de Estadísticas e Investigación (2014) Informe Anual del Registro General. NISRA: Belfast. Figura 1 de Bhatnagar y colaboradores⁽³⁾.

manifestaciones de enfermedad arterial coronaria (EAC) ^(6,7). Borne y colaboradores⁽⁸⁾ evaluaron 28.000 sujetos sin ECV previa y encontraron que un elevado ancho de distribución eritrocitaria se acompañaba de un aumento del riesgo de eventos coronarios agudos futuros.

Dada la premisa de que la aterosclerosis comparte muchas características con otras enfermedades inflamatorias, Hsiao y colaboradores⁽⁹⁾ evalua-

ron pacientes con osteomielitis crónica para determinar si tenían un aumento de riesgo de ECV ulterior. Utilizando una base de datos de seguros nacional con más de 15.000 pacientes con osteomielitis, los autores encontraron que la tasa de incidencia de ECV era 1,65 veces superior en estos, luego de controlar por factores de riesgo cardiovascular. Los posibles mecanismos que vinculan la osteomielitis y la ECV ulterior no están claros aún.

Enfermedad arterial coronaria estable

Terapia antiplaquetaria

Los pacientes con EAC establecida tienen un riesgo permanente de eventos cardiovasculares futuros pese al tratamiento médico. Estudios previos que evaluaron el uso prolongado de tienopiridinas en pacientes con ECV establecida no lograron mostrar beneficios⁽¹⁰⁾. En la práctica clínica habitual un subgrupo de pacientes con EAC establecida son aquellos que tienen implantada una endoprótesis coronaria liberadora de fármaco (ELF). Estos pacientes tienen un riesgo inherente, si bien bajo, de presentar trombosis tardía de la endoprótesis y eventos cardiovasculares futuros. Si se continúa con la terapia antiplaquetaria dual (TAPD) más allá de los 12 meses tradicionales podrían reducirse los eventos cardiovasculares futuros; a la inversa, la TAPD continuada puede acompañarse de un aumento del riesgo de sangrado. El estudio de TAPD (o DAPT, por su sigla en inglés) evaluó más de 9.000 pacientes con una ELF y luego de un año se distribuyeron aleatoriamente a continuar el tratamiento con tienopiridinas o placebo mientras se mantenía el tratamiento con aspirina⁽¹¹⁾. En aquellos pacientes que recibieron tratamiento continuo con tienopiridinas el riesgo de trombosis de la endoprótesis y eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores se redujo comparado con los que recibían placebo. Sin embargo, aumentaron los eventos de sangrado moderado o severo en quienes continuaron con tratamiento con tienopiridinas⁽¹²⁾. El ensayo ARCTIC- Interruption aleatorizó 1.259 pacientes después de un año de similar manera al estudio TAPD a recibir tratamiento continuo con tienopiridinas o placebo y encontró eventos cardiovasculares similares, con aumento de los eventos de sangrado en quienes recibían tratamiento con tienopiridinas. La literatura actual apoya una ponderación de los riesgos y beneficios del tratamiento continuado con tienopiridinas luego de un año y de individualizar las recomendaciones terapéuticas según los factores específicos relacionados con cada paciente⁽¹³⁾.

Pruebas diagnósticas no invasivas

Existen varios métodos de imagen no invasivos para evaluar pacientes con sospecha de dolor torácico anginoso⁽¹⁴⁾. Yilmaz y Sechtem resumieron las ventajas y limitaciones de cada uno de estos métodos imagenológicos no invasivos (tabla 1)^(15,16). En los últimos años ha habido un auge de la resonancia nuclear magnética (RMN) cardiovascular y la exactitud diagnóstica para identifi-

car enfermedad arterial coronaria obstructiva utilizando escáneres de resonancia magnética 3.0 T es ahora comparable a la TC con emisión de fótón único⁽¹⁷⁾.

Reserva de flujo fraccional

La reserva de flujo fraccional (RFF) ofrece un medio invasivo para determinar la importancia hemodinámica de las lesiones moderadas de las arterias coronarias⁽¹⁸⁾. Ensayos aleatorizados han demostrado que el uso de RFF (guiado con RFF) comparado con simplemente basarse en los resultados de la angiografía coronaria (guiado por angiografía) reduce la necesidad de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) innecesarias y disminuye los eventos cardiovasculares futuros⁽¹⁹⁾. A pesar de estos beneficios, la adopción de RFF en la práctica clínica de rutina ha sido relativamente baja, probablemente debido a problemas de costos y el tiempo adicional que se necesita para realizar las mediciones de RFF, ya que requiere la colocación de una guía hasta el lecho coronario distal. Para brindar información adicional sobre los beneficios de RFF, Zhang y colaboradores⁽²⁰⁾ realizaron un metaanálisis que incluyó cuatro estudios prospectivos y tres retrospectivos con más de 49.000 pacientes. Una estrategia de ICP guiado con RFF se acompañó de una reducción relativa del 70% de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por su sigla en inglés) comparado con una estrategia de ICP guiado por angiografía. Este metaanálisis brinda más evidencia a favor del uso de rutina de RFF en condiciones de estenosis intermedias de las arterias coronarias en pacientes en los que se está considerando la realización de ICP.

Angina refractaria al tratamiento médico

El tratamiento de pacientes con angina refractaria al tratamiento médico sigue siendo difícil⁽²¹⁾. Pese al uso de nuevas terapias antianginosas (ranolazina), muchos pacientes se mantienen muy sintomáticos, con gran repercusión sobre su calidad de vida. Verheyey y colaboradores recientemente comunicaron el uso de un nuevo dispositivo de balón expandible colocado dentro del seno coronario para provocar un estrechamiento focal, aumentando así la presión dentro del seno coronario y teóricamente redistribuyendo el flujo sanguíneo al miocardio isquémico^(22,23). En un ensayo clínico pequeño de 104 pacientes con clases III o IV de angina de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS), el uso del dispositivo comparado con un procedimiento de simulacro se acompañó de una marcada mejora de la clase de angina de la CCS.

Tabla 1. Comparación de modalidades de imagenología no invasiva. Tabla 2 de Yilmaz y colaboradores⁽¹⁵⁾

	<i>Ecocardiografía de estrés</i>	<i>SPECT/PET</i>	<i>CMR-Estrés</i>	<i>TC coronaria</i>
Tiempo que demora la prueba	30-45 min	Adquisición de imágenes 5-8 min con cámaras nuevas (1 d protocolo a 6 mSv dosis efectiva total); tiempo total aprox 45 min	40-50 min (incluyendo la imagenología funcional y morfológica)	<1 min
Equipos especiales	No (aparte del sistema de ultrasonido apropiado)	Sí (cámara + trazador específico de SPECT/PET)	Sí (escáner de RM+ agente de contraste)	Sí (escáner de TC apropiado + agente de contraste)
Sensibilidad versus especificidad	80%-85% vs 80%-88% (no corregido por sesgo de derivación)	90%-91%/81%-97% vs 75%-84%/ 74%-91% (sensibilidad 51% y 71% en mujeres y hombres respectivamente en estudio sin sesgo de derivación)	67%-94% vs 61%-85% (sensibilidad 89% y 86% en mujeres y hombres respectivamente en un estudio sin sesgo de derivación)	95%-99% vs 64%-83%
Experiencia del operador	Sumamente importante para buen rendimiento diagnóstico	Importante para realizar la prueba (si bien es factible hacer análisis automatizado)	Importante para valorar las regiones isquémicas y excluir artefactos	Importante para valorar las estenosis y excluir los artefactos
Ventajas mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia disponibilidad • Bajos costos • Alta resolución espacial y temporal • No tiene carga radiante • Factible en caso de nefropatía avanzada • Factible en pacientes con dispositivos • Alta especificidad diagnóstica y alto valor predictivo funcional 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente disponible • Factible en pacientes con disnea • Factible en caso de enfermedad renal avanzada • Factible en pacientes con dispositivos • Alta sensibilidad diagnóstica (particularmente PET) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resolución espacial y temporal • Es posible hacer imágenes en todos los ejes • No tiene limitaciones de ventanas • Sin carga radiante • Imagenología multiparamétrica con adquisición de parámetros estructurales y funcionales • Alta sensibilidad y especificidad diagnóstica 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia disponibilidad • Mayor resolución espacial y temporal • Visualización directa de placas y estenosis • Factible en pacientes con dispositivos • Alta sensibilidad diagnóstica y alto valor predictivo negativo
Desventajas mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Mala ventana acústica en algunos pacientes • Alta variabilidad entre observadores y para un mismo observador • Dificil valoración de los segmentos infartados • Posibles efectos colaterales de dobutamina en DSE 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga de radiación • Alto costo • Baja resolución espacial • Menor especificidad que DSE o CMR de estrés • Posibles efectos colaterales/contraindicaciones a adenosina • Artefactos de atenuación diafragmática en la pared inferior del VI 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto costo • Restringido en caso de nefropatía avanzada • No factible en pacientes con dispositivos • El paciente debe mantener el aliento • Posibles efectos colaterales/Contraindicaciones a adenosina/ dobutamina • Ayuda el ritmo sinusal 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga de radiación • Alto costo • Restringido en caso de nefropatía avanzada • Sólo datos anatómicos, datos funcionales limitados • No ayuda en caso de calcificación coronaria severa • Se necesita ritmo sinusal y baja frecuencia cardíaca

CMR: resonancia magnética cardiovascular; DSE: ecografía de estrés con dobutamina; VI: ventrículo izquierdo; MR: resonancia magnética; PET: tomografía de emisión de positrones; SPECT: TC de emisión de fotón único

Angina vasoespástica

Si bien los bloqueadores de los canales de calcio son la terapia fundamental de los pacientes con angina vasoespástica, hasta 20% de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento o presentar efectos colaterales. El estudio Study to evaluate the Effi-

cacy and safety of Pletaal (cilostazol) in subjects with vasospastic angina (STELLA) incluyó 50 pacientes con angina vasoespástica importante que se mantuvieron sintomáticos pese a la terapia con amlodipina, y fueron aleatorizados para recibir cilostazol o placebo durante cuatro semanas⁽²⁴⁾. Los pa-

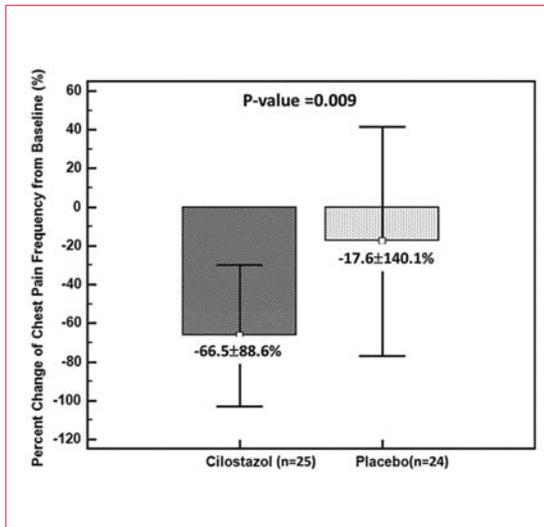


Figura 2. Los diagramas muestran cambios en los porcentajes de frecuencia semanal de dolor torácico. La frecuencia del dolor torácico mejoró significativamente en el grupo con cilostazol comparado con el grupo placebo. El endpoint primario fue definido como: (número de episodios basal de angina en la semana – número de episodios de angina en la última semana) / (número de episodios de angina en la semana basal) x 100. El rango de distribución significa los IC 95%. Media, rango ANCOVA con tratamiento como factor y línea de base como covariante ($p < 0,05$). Figura 2 de Shin y colaboradores⁽²⁴⁾.

cientes que recibían tratamiento con cilostazol tuvieron una reducción significativa de los episodios de angina semanales comparado con los que recibían placebo, 66% contra 18%, $p=0,0009$, respectivamente (figura 2).

Diabetes mellitus y EAC multivaso

La diabetes mellitus es un predictor independiente de peor resultado luego de la revascularización coronaria^(25,26). Además, la extensión de la revascularización (completa versus incompleta) también se piensa que es sumamente importante en pacientes con diabetes mellitus^(27,28). Jimenez-Navarro incluyeron más de 5.000 pacientes con EAC de múltiples vasos sometidos a ICP y evaluaron la asociación de diabetes mellitus y revascularización completa versus incompleta sobre los resultados a largo plazo⁽²⁹⁾. La revascularización completa se acompañó de una importante mejora de la supervivencia a los 10 años (figura 3). Más importante aún, los pacientes con diabetes mellitus y revascularización incompleta tuvieron una supervivencia significativamente inferior comparado con las contrapartes no diabéticas. Estos hallazgos sugieren que el grado de revascularización es particularmente importante en los pacientes con diabetes mellitus y la revascularización completa debería ser una meta del tratamiento.

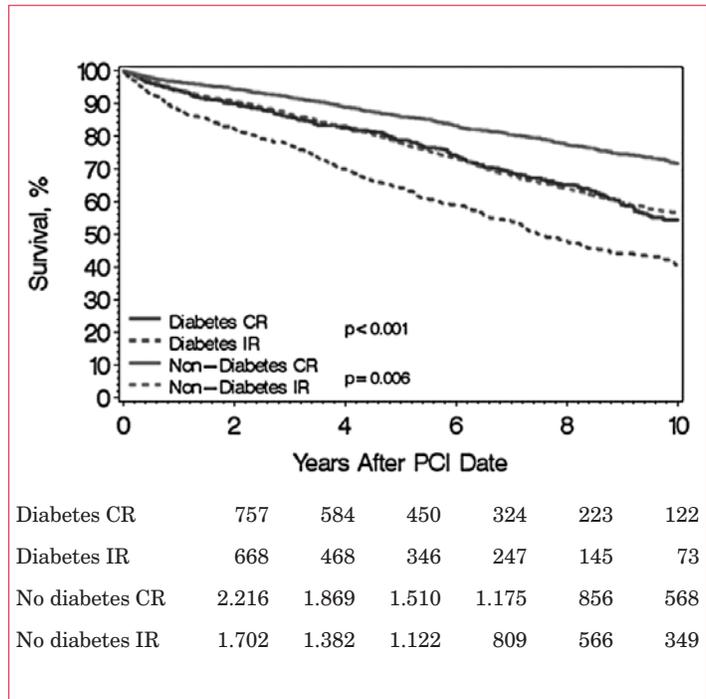


Figura 3. Curvas de mortalidad no ajustadas durante el seguimiento para enfermedad estable versus síndrome coronario agudo (SCA). CR: revascularización completa; IR: revascularización incompleta; PCI: intervención coronaria percutánea. Figura 1 de Jimenez-Navarro y colaboradores⁽²⁹⁾.

Síndromes coronarios agudos

Uso de trombectomía

El ensayo a gran escala randomizado TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study) mostró el beneficio de realizar trombectomía de rutina antes de la colocación de endoprótesis coronarias, con un mejor grado de blush miocárdico y menor mortalidad^(30,31). Luego de la publicación del ensayo TAPAS, el Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón/ Sociedad de Angiografía e Intervención Cardíaca (ACC/AHA/SCAI) y la Sociedad Europea de Cardiología recomendaron en sus guías de práctica clínica el uso de rutina de la trombectomía durante la ICP primaria para los infartos de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)^(32,33). Por el contrario, el ensayo Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction (TASTE) en Escandinavia no mostró beneficio de la trombectomía de rutina al año⁽³⁴⁾. Un metaanálisis de 17 ensayos con más de 20.000 pacientes tampoco logró documentar beneficio de la trombectomía de rutina⁽³⁵⁾. En un intento por aclarar estos resultados contradictorios, Jolly y colabo-

Tabla 2. Resumen de los ensayos clínicos que evalúan el uso de trombectomía para infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Nombre del estudio / autor año	n	Estudio	Endpoints primarios	Hallazgos
TAPAS 2008	1.071	Aleatorizado	Muerte cardíaca o infarto miocárdico no fatal al año	Reducción de muerte cardíaca e infarto de miocardio no fatal en pacientes aleatorizados a trombectomía
TASTE 2013	7.244	Aleatorizado	Mortalidad por todas las causas a los 30 días	Ausencia de reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes aleatorizados a trombectomía
TOTAL 2015	10.732	Aleatorizado	Muerte por causas cardiovasculares, infarto miocárdico recurrente, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca clase IV de la New York Heart Association dentro de los 180 días	Ausencia de reducción de eventos cardiovasculares en pacientes aleatorizados a trombectomía, eventos de accidente cerebrovascular dentro de los 30 días más elevado en pacientes sometidos a trombectomía
Elgendy y colaboradores	20.960	Metaanálisis	Mortalidad, reinfarcto y trombosis de la endoprótesis	Ausencia de reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes aleatorizados a trombectomía, aumento no significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes sometidos a trombectomía

IMCEST: infarto miocárdico con elevación del segmento ST; TAPAS: Estudio de aspirado de trombo durante intervención coronaria percutánea en infarto agudo de miocardio; TASTE: Aspiración de trombo en infarto de miocardio con elevación del segmento ST en Escandinavia; TOTAL: Ensayo de trombectomía con aspiración de rutina durante ICP versus ICP solo en pacientes con IMCEST.

radore⁽³⁶⁾ registraron a 10.732 pacientes en el ensayo TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with ICP versus ICP Alone in Patients with STEMI) y no encontraron reducción de los eventos cardiovasculares para los pacientes aleatorizados a trombectomía de rutina. Además, la aparición de accidente cerebrovascular –y en particular de accidente cerebrovascular isquémico– fue superior en los pacientes a quienes se les hacía trombectomía⁽³⁷⁾ (tabla 2). Actualmente, la mayor parte de la literatura no avala el uso de rutina de trombectomía durante la ICP primaria por IMCEST y muchos investigadores plantean que se debería reservar para aquellos pacientes que tienen gran carga trombótica⁽³⁸⁾. La actualización de las Guías enfocada sobre ICP primaria para IMCEST de ACC/AHA/SCAI de 2015 bajó el grado de recomendación de tromboaspiración de rutina de clase IIa a clase III (ningún beneficio)⁽³⁹⁾.

Endoprótesis vasculares biorreabsorbibles

La versión más nueva de las endoprótesis coronarias, las prótesis vasculares biorreabsorbibles (EVB), también han sido evaluadas en pacientes con IMCEST. Diletti y colaboradores⁽⁴⁰⁾ completaron uno de los estudios piloto iniciales con EVB en 49 pacientes con IMCEST y encontraron éxito en los procedimientos, excelente posición de la endo-

prótesis, valorada mediante tomografía de coherencia óptica, y ausencia de episodios de falla en la lesión objetivo a los 30 días. Kocka y colaboradores⁽⁴¹⁾ evaluaron 141 pacientes sometidos a ICP primaria por IMCEST y encontraron éxito en procedimientos y supervivencia libre de eventos similar a pacientes que recibieron endoprótesis metálicas.

ICP de múltiples vasos

Las guías de práctica actuales recomiendan cautela en la realización de ICP de múltiples vasos durante la revascularización de la arteria relacionada con el infarto (ARI) para pacientes con IMCEST^(39,42). Los estudios recientemente completados: PRAMI (Angioplastia completa Preventiva en Infarto Miocárdico Agudo), CULPRIT (ICP primaria completa comparada con ICP solo de la lesión culpable) y el Tercer Estudio Danés de Tratamiento Agudo Óptimo de Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST: Angioplastia Primaria Convencional y Revascularización Completa contra Tratamiento de la Lesión Culpable solo (DANAMI-3-PRIMULTI), encontraron una reducción de los eventos cardiovasculares (fundamentalmente debido a una menor repetición del procedimiento de revascularización) en pacientes sometidos a revascularización completa durante el evento índice⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ (tabla 3). Un metaanálisis de Kowalewski y colabo-

Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos que evalúan la intervención coronaria percutánea de múltiples vasos contra la intervención coronaria percutánea en tiempos para pacientes con infarto miocárdico con elevación de ST y enfermedad coronaria de múltiples vasos.

Nombre del estudio/ Autor, año	n	Diseño del estudio	Endpoint primario	Hallazgos
PRAMI 2103	465	Aleatorizado	Muerte, infarto miocárdico no fatal o angina refractaria	La intervención coronaria percutánea de múltiples vasos redujo el endpoint primario compuesto
CVLPRIT 2015	296	Aleatorizado	Muerte, infarto miocárdico recurrente, insuficiencia cardíaca y revascularización por isquemia	La intervención coronaria percutánea de múltiples vasos redujo el endpoint primario
DANAMI-3-PRIMULTI 2015	627	Aleatorizado	Muerte, reinfarto no fatal, revascularización por isquemia	La intervención coronaria percutánea de múltiples vasos endpoint primario compuesta; beneficio principal con menos repeticiones de procedimientos de revascularización
Kowalewski y colaboradores 2015	1.303	Metaanálisis	Muerte, infarto miocárdico recurrente y repetición de revascularización	Intervención coronaria percutánea de múltiples vasos asociada con reducción de infarto miocárdico recurrente y repetición de revascularización

CVLPRIT: Complete versus Lesion-only Primary PCI; DANAMI-3-PRIMULTI: Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patient with ST-segment Elevation Myocardial Infarction; PRAMI: Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction.

radores⁽⁴⁶⁾, que incluyó siete ensayos controlados aleatorizados con 1.303 pacientes, también encontró una reducción de los eventos adversos cardiovasculares mayores, IM recurrente y repetición de revascularización en pacientes que recibieron ICP de múltiples vasos comparado con los que recibieron ICP solo de la ARI. Estos estudios clínicos motivaron la actualización sobre ICP primaria para IMCEST de ACC/AHA/SCAI de 2015 a cambiar la ICP de múltiples vasos durante IMCEST de clase III a clase IIb⁽³⁹⁾. El estudio COMPLETE que se encuentra en curso (Complete vs Culprit-only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary ICP for STEMI) con 3.900 pacientes con IMCEST probablemente arroje la respuesta definitiva sobre el tema de la revascularización completa en el momento de la ICP de ARI versus terapia conservadora (en este momento solo se cuenta con la referencia en clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740479.)

Los pacientes con shock cardiogénico constituyen un subgrupo de alto riesgo de pacientes con IMCEST y EAC de múltiples vasos. Park y colaboradores⁽⁴⁷⁾ evaluaron aproximadamente 16.000 pacientes que participaron en un registro prospectivo a nivel nacional en Corea, para estudiar si la ICP de múltiples vasos comparada con ICP solo de la ARI se acompañaban de un beneficio en la mortalidad. Luego de ajustar según variables de confusión la ICP de múltiples vasos se acompañó de una menor

cifra de muertes por todas las causas, tanto durante la internación como en el seguimiento a largo plazo, comparado con la ICP solo de la ARI.

Reducción del tamaño del infarto

La restauración rápida y efectiva del flujo sanguíneo coronario epicárdico es la meta de la ICP primaria y el principal determinante de los resultados que se obtienen en los pacientes con IMCEST. Pese a los continuos avances en el cuidado de pacientes con IMCEST con el uso de la vía radial, potentes agentes antiplaquetarios y sistemas de atención integrados y eficientes, un importante número de pacientes que sobreviven el evento agudo presentan algún grado de disfunción miocárdica y por lo tanto tienen un mayor riesgo de morir por muerte súbita cardíaca⁽⁴⁸⁾. Por lo tanto, las estrategias selectivas que directamente apunten a limitar el tamaño del infarto han sido un área de activa investigación⁽⁴⁹⁾. Los métodos mecánicos de aumentar la perfusión de la arteria coronaria y reducir la poscarga con balón de contrapulsación intraaórtico no han mostrado beneficios⁽⁵⁰⁾. El uso de oxigenoterapia supersaturada ha demostrado reducir la producción de radicales libres y alterar favorablemente los componentes de la respuesta inflamatoria durante un infarto miocárdico agudo⁽⁵¹⁾. El ensayo AMIHOT-II (Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic The-

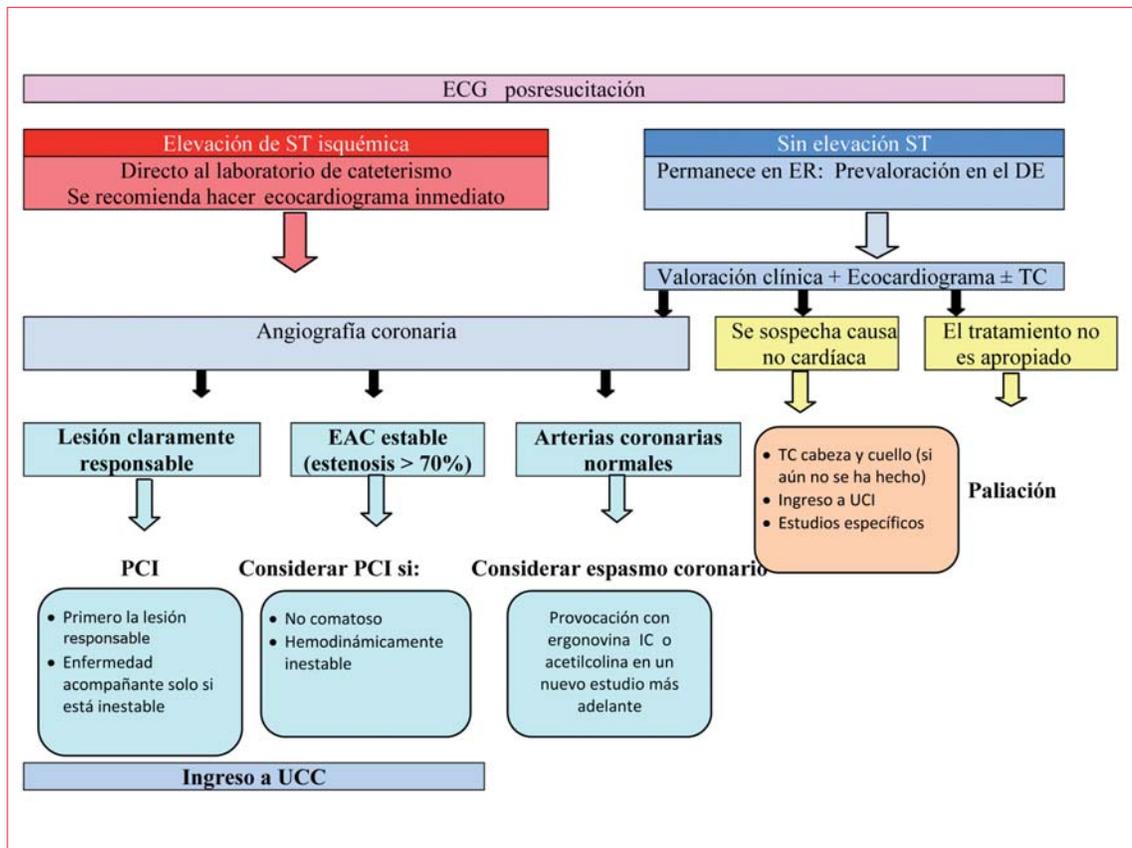


Figura 4. Algoritmo propuesto basado en el electrocardiograma (ECG), posresucitación en pacientes con paro cardíaco extrahospitalario. Figura 2 de Nerla y colaboradores⁽⁷⁸⁾.
UCC: unidad de cuidados coronarios; TC: tomografía computada; DE: departamento de emergencia; SE: sala de emergencia; ITU: unidad de cuidados intensivos.

rapy) recientemente comunicó un beneficio del oxígeno supersaturado para pacientes con un IMCEST anterior, mostrando una reducción estadísticamente significativa del tamaño del infarto⁽⁵²⁾. La inducción de una leve hipotermia con diversos dispositivos en pequeños estudios piloto no logró demostrar un beneficio consistente^(53,54). La hipotermia ha sido utilizada en una serie de situaciones clínicas, incluyendo el paro cardíaco que tiene lugar fuera del hospital y durante la cirugía de revascularización cardiopulmonar; dados los beneficios observados, hay un creciente interés por usar la hipotermia, ya sea antes o durante la ICP primaria para IMCEST⁽⁵⁵⁾. El estudio CHILL- MI de gran escala (Rapid Endovascular Catheter Core Cooling Combined With Cold Saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Acute Myocardial Infarction) no mostró reducción del tamaño del infarto en los pacientes asignados aleatoriamente a enfriamiento endovascular⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, combinando los pacientes de CHILL-MI y un estudio de seguridad inicial denominado RAPID MI-ICE (Rapid Intravascular Cooling in Myocar-

dial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention) se muestra un beneficio para la hipotermia con una reducción relativa del tamaño del infarto de aproximadamente 15%; los pacientes con IMCEST anterior obtuvieron beneficios aún mayores⁽⁵⁷⁾.

Angina inestable/IMSEST

Los pacientes con angina inestable e IMSEST representan una cohorte heterogénea con diferentes riesgos para recurrencia de IM y muerte⁽⁵⁸⁾. Se han desarrollado varios escores de riesgo, entre los que se incluye el Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), TIMI y antecedentes, electrocardiograma, edad, factores de riesgo, troponina (HEART) y biomarcadores para evaluar objetivamente estos riesgos y determinar las mejores prácticas para las pruebas diagnósticas y para el uso de terapia invasiva y médica⁽⁵⁹⁻⁶³⁾. Los pacientes que consultan en el departamento de emergencia con sospecha de dolor torácico cardíaco son frecuentes, representando aproximadamente el 10% de los pacientes evaluados. Sigue siendo difícil poder identificar a los pacientes con bajo y muy bajo riesgo de eventos

cardiovasculares futuros que son candidatos apropiados para un alta precoz, evitando así los ingresos hospitalarios. Carlton y colaboradores⁽⁶⁴⁾ evaluaron el uso de un protocolo diagnóstico acelerado utilizando una única determinación de troponina T de alta sensibilidad, de una muestra de sangre extraída al llegar el paciente al hospital y el score de riesgo de Goldman modificado. En la cohorte de 960 pacientes, el protocolo diagnóstico acelerado identificó aproximadamente 40% a los que se podía dar un alta precoz, y solamente un paciente (0,3%) presentó un IM no fatal en el correr de los 30 días siguientes.

Tratamiento hipolipemiante

Los estudios previos que evaluaban el ezetimibe, una droga no estatínica, encontraron reducciones drásticas de los niveles de colesterol lipoproteico de baja densidad (LDL-C), pero no lograron mostrar ningún beneficio en los marcadores sustitutos de aterosclerosis, incluyendo el espesor de la íntima media de la arteria carótida⁽⁶⁵⁾. Por el contrario, el ensayo internacional IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), cuyos resultados fueron comunicados recientemente, incluyó más de 18.000 pacientes con un síndrome coronario agudo. Los autores encontraron una importante reducción en los puntos finales primarios cardiovasculares combinados de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal, angina inestable que requirió hospitalización, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular no fatal en aquellos que recibieron terapia combinada de simvastatina y ezetimibe⁽⁶⁶⁾. Este ensayo es altamente relevante, ya que fue el primero que mostró un mayor beneficio clínico gracias al agregado de un agente no estatínico a la terapia estándar. Utilizando ultrasonografía intravascular (IVUS) se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos que la terapia intensiva con estatinas provoca estabilización o regresión de la placa coronaria^(67,68). El estudio PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound) encontró hallazgos similares con la combinación de atorvastatina y ezetimibe; es decir, la terapia combinada dio lugar a niveles menores de LDL colesterol y mayor regresión de la placa coronaria comparado con monoterapia con atorvastatina⁽⁶⁹⁾. En comparación con los estudios arriba mencionados en los que se utilizó IVUS y diferentes estatinas para evaluar la regresión de la placa, la terapia combinada de atorvastatina y ezetimibe logró la mayor regresión de las placas observada a

la fecha (reducción de 2,3% del volumen de la placa aterosclerótica)

Tratamiento antiplaquetario

Pese a la amplia experiencia con la tienopiridina de segunda generación clopidogrel, las limitaciones en cuanto a biodisponibilidad, inicio de acción y eficacia llevaron a desarrollar agentes de nueva generación, prasugrel y ticagrelor^(70,71). Los estudios sugieren que el uso de estos agentes en la práctica contemporánea es aproximadamente de 30%, si bien hay variaciones regionales y nacionales⁽¹¹⁾. En el TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimising Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) prasugrel se acompañó de un exceso de eventos de sangrado en pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular, mayores de 75 años y aquellos con peso corporal <60 kg⁽⁷²⁾. Los datos sobre los eventos de sangrado con prasugrel comparados con clopidogrel fuera de los ensayos aleatorizados son limitados. Klingenberg y colaboradores⁽⁷³⁾ evaluaron 2.286 pacientes con síndromes coronarios agudos; aplicaron un score de tendencia y compararon los eventos de sangrado entre los que recibieron clopidogrel y prasugrel. Para los pacientes con mayor riesgo de sangrado, se estudió la dosis reducida de mantenimiento de 5 mg de prasugrel. Al año, los eventos de sangrado fueron similares entre los dos agentes; los autores observaron que el estudio no estaba diseñado para comparar eficacia. El ticagrelor fue el primer agente antiplaquetario que demostró una reducción en la mortalidad al año en pacientes con síndrome coronario agudo en el ensayo PLATO (PLATelet inhibition and patients Outcome)⁽⁷⁴⁾. En una evaluación detallada de muerte por todas las causas y por causas vasculares en el ensayo PLATO, Varenhorst y colaboradores⁽⁷⁵⁾ encontraron que el beneficio en mortalidad de ticagrelor estaba mediado por una reducción de los eventos de muerte súbita. El mecanismo para esto sigue sin quedar claro, pero se piensa que está vinculado con los posibles efectos pleiotrópicos del ticagrelor.

Paro cardíaco extrahospitalario

Las guías de práctica recientes recomiendan considerar la angiografía coronaria temprana en pacientes con paro cardíaco fuera del hospital^(33,76). La decisión de proceder con la angiografía temprana es relativamente sencilla en pacientes con un ritmo inicial “chocable”, los que son reanimados al poco tiempo de iniciado el paro cardíaco y aquellos con

elevación del segmento ST en el ECG posterior a la resucitación (figura 4). Las opciones de tratamiento resultan difíciles en quienes no tienen una elevación clara del segmento ST en el ECG luego de la resucitación, aquellos que tienen un ritmo inicial no pasible de tratamiento eléctrico (“no chocable”) y los que tienen diferentes predictores de malos resultados neurológicos, incluyendo edad avanzada (>85 años), resucitación cardiopulmonar en curso, ausencia de resucitación cardiopulmonar por testigo y nefropatía terminal⁽⁷⁷⁾.

Intereses a declarar: DMS declara estar en el plantel de conferencistas de St Jude Medical y Medtronic, y que recibe apoyo de investigación del St Jude Medical, Abbott Vascular, Abiomed, ZOLL Medical Corporation y de los Institutos Nacionales de Salud.

Bibliografía

1. Mortality GBD and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
2. **Salomaa V, Havulinna AS, Koukkunen H, et al.** Aging of the population may not lead to an increase in the numbers of acute coronary events: a community surveillance study and modelled forecast of the future. *Heart* 2013;99:954-9.
3. **Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, et al.** The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart* 2015;101:1182-9.
4. **Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al.** Coronary heart disease mortality declines in the united states from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation* 2015;132:997-1002.
5. **Kalsch H, Lehmann N, Mahabadi AA, et al; Investigator Group of the Heinz Nixdorf Recall Study.** Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: does aortic valve calcification improve risk prediction? The Heinz Nixdorf Recall Study. *Heart* 2014;100:930-7.
6. **Isik T, Kurt M, Ayhan E, et al.** The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. *Atherosclerosis* 2012;224:143-9.
7. **Warwick R, Mediratta N, Shaw M, et al.** Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1165-9.
8. **Borne Y, Smith JG, Melander O, et al.** Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart* 2014;100:1119-24.
9. **Hsiao LC, Muo CH, Chen YC, et al.** Increased risk of coronary heart disease in patients with chronic osteomyelitis: a population-based study in a cohort of 23 million. *Heart* 2014;100:1450-4.
10. **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators.** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
11. **Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.** Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
12. **Collet JP, Silvain I, Barthelemy O, et al; ARCTIC investigators.** Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;384:1577-85.
13. **Montalescot G, Brieger D, Dalby AL, et al.** Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:832-47.
14. **Rossi A, Dharampal A, de Feyter PJ.** Coronary CT angiography for patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 2014;100:976-84.
15. **Yilmaz A, Sechtem U.** Ischaemia testing in patients with stable angina: which test for whom? *Heart* 2014;100:1886-96.
16. **Bhattacharyya S, Kamperidis V, Chahal N, et al.** Clinical and prognostic value of stress echocardiography appropriateness criteria for evaluation of coronary artery disease in a tertiary referral centre. *Heart* 2014;100:370-4.
17. **Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al.** Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453-60.
18. **Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al.** Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
19. **De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al.** Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208-17.
20. **Zhang D, Lv S, Song X, et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:455-62.
21. **Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM.** Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:78-95.

22. **Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al.** Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-27.
23. **Stoller M, Traupe T, Khattab M, et al.** Effects of coronary sinus occlusion on myocardial ischaemia in humans: role of coronary collateral function. *Heart* 2013;99:548-55.
24. **Shin ES, Lee IH, Yoo SY, et al.** A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart* 2014;100:1531-6.
25. **Bates ER.** Multivessel coronary artery disease revascularisation strategies in patients with diabetes mellitus. *Heart* 2013;99:1633-5.
26. **Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, et al.** Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2015;101:1061-6.
27. **Villacorta E, Sanchez PL.** Complete revascularisation in patients with diabetes. *Heart* 2015;101:1176-7.
28. **Farooq V, Head Si, Kappetein AP, et al.** Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart* 2014;100:276-87.
29. **Jimenez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Barsness G, et al.** Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart* 2015;101:1233-9.
30. **Svilaas T, van der Horst IC, Zijlstra F.** Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS)-study design. *Am Heart* 12006; 151: 597.e1-7.
31. **Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al.** Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
32. **Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al.** 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *1 Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-41.
33. **Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) Steg PG, James SK, et al.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart* 12012;33:2569-619.
34. **Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al.** Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369: 1587-97.
35. **Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, et al.** Is aspiration thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Intery* 2015;8:e002258.
36. **Jolly SS, Cairns JA, Dzavik V.** Primary PCI with or without Thrombectomy. *N Engl Med* 2015; 373:682-3.
37. **Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al.** Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart* 12015;36:2364-72.
38. **Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A.** Thrombectomy during PCI for acute myocardial infarction: are the randomized controlled trial data relevant to the patients who really need this technique? *Catheter Cardiovasc Intery* 2008;71:863-9.
39. **Levine GN, O'Gara PT, Bates ER, et al.** 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JAm Coll Cardiol* 2015. (In press).
40. **Diletti R, Karanasos A, Muramatsu T, et al.** Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *Eur Heart J* 2014;35:777-86.
41. **Kodca V, Mal M, Toukk P, et al.** Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart* 12014;35:787-94.
42. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al.** American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JAm Coll Cardiol* 2011; 58:e44-122.

43. **Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al.** Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-23.
44. **Gershlick AH, Khan IN, Kelly DJ, et al.** Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.
45. **Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al.** Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.
46. **Kowalewski M, Schulze V, Berti S, et al.** Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015;101:1309-17.
47. **Park JS, Cha KS, Lee DS, et al, Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators.** Culprit or multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart* 2015;101:1225-32.
48. **Fan X, Hua W, Xu Y, et al.** Incidence and predictors of sudden cardiac death in patients with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial infarction in an era of revascularisation. *Heart* 2014;100:1242-9.
49. **McAlindon E, Bucciarelli-Ducci C, Suleiman MS, et al.** Infarct size reduction in acute myocardial infarction. *Heart* 2015;101:155-60.
50. **Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al.** Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306:1329-37.
51. **Spears JR, Prcovski P, Jiang A, et al.** Intracoronary aqueous oxygen perfusion, performed 24 h after the onset of postinfarction reperfusion, experimentally reduces infarct size and improves left ventricular function. *Intl Cardiol* 2006;113:371-5.
52. **Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al, AMIHOT-II Trial Investigators.** Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:366-75.
53. **Nichol G, Strickland W, Shavelle D, et al.** Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001965.
54. **Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al.** Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1928-34.
55. **Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, et al.** Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury* 2011;42:843-54.
56. **Erlinge D, Gotberg M, Lang I, et al.** Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1857-65.
57. **Erlinge D, Gotberg M, Noc M, et al.** Therapeutic hypothermia for the treatment of acute myocardial infarction-combined analysis of the RAPID MI-ICE and the CHILL-MI trials. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2015;5:77-84.
58. **Timmis A.** Investigation of patients presenting with chest pain. *Heart* 2015;101:1252.
59. **Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al.** Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol* 2010;9:164-9.
60. **Six AJ, Cullen L, Backus BE, et al.** The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol* 2013;12:121-6.
61. **Stallone F, Twerenbold R, Wildi K, et al.** Prevalence, characteristics and outcome of non-cardiac chest pain and elevated copeptin levels. *Heart* 2014;100:1708-14.
62. **Haybar H, Assareh A, Ghotbi Y, et al.** Incremental diagnostic value of circulating pentraxin in patients with intermediate risk of coronary artery disease. *Heart* 2013;99:640-8.
63. **Collinson PO.** Evaluating new diagnostic and prognostic biomarkers in cardiovascular disease. *Heart* 2013;99:757-8.
64. **Carlton EW, Cullen L, Than M, et al.** A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart* 2015;101:1041-6.
65. **Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.** Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
66. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.** Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
67. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.** Effect of intensive compared with moderate lipid-

- wering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
- 68 **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
69. **Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.** Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
70. **Gaglia MA Jr.** Ticagrelor and the prevention of cardiovascular mortality: more than just platelet inhibition? *Heart* 2014;100:1739-40.
- 71 **Pilgrim T, Windecker S.** Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart* 2014;100:1750-6.
- 72 **Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, TRITON-TIMI 38 investigators.** Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
- 73 **Klingenberg R, Heg D, Räber L, et al.** Safety profile of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Switzerland. *Heart* 2015;101:854-63.
74. **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
75. **Varenhorst C, Alstrom U, Braun OO, et al.** Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart* 2014;100:1762-9.
76. **Noc M, Fajadet I, Lassen JF, et al; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); Stent for Life (SFL) Group.** Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *Euro Intervention* 2014;10:31-7.
- 77 **Rab T, Kern KB, Tamis-Holland JE, et al; Interventional Council, American College of Cardiology.** Cardiac arrest: a treatment algorithm for emergent invasive cardiac procedures in the resuscitated comatose patient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:62-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.009>
78. **Nerla R, Webb I, MacCarthy P.** Out-of-hospital cardiac arrest: contemporary management and future perspectives. *Heart* 2015;101:1505-1516.

Respuestas al cuestionario de autoevaluación de la página 284:
1: a; 2: d; 3: c,