

Serie **Cardiología**



Volumen 20, Número 3, Septiembre 2016

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4
Artículos distinguidos	
A - Hipertrofia miocárdica por sobrecarga hemodinámica <i>Horacio Cingolani, SIIC</i>	5
Informes seleccionados	
Reseñas seleccionadas	
1 - Tratamiento Médico de la Angina Estable: Una Aproximación Terapéutica Adaptada <i>Manolis A, Poulimenos L, Camm A y col. International Journal of Cardiology 220:445-453, Oct 2016</i>	10
2 - Impacto de la Composición del Tejido Adiposo sobre la Evaluación del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Coronaria Estable <i>Kunimura A, Ishii H, Murohara T y col. Atherosclerosis 251:206-212, Ago 2016</i>	12
3 - Metanálisis sobre la Ansiedad como Factor de Riesgo para la Enfermedad Cardiovascular <i>Emdin C, Odutayo A, Hunn B y col. American Journal of Cardiology 118(4):511-519, Ago 2016</i>	14
4 - Predictores de Eventos Cerebrovasculares Tempranos en Pacientes con Estenosis Aórtica Sometidos a un Implante de Válvula Aórtica Percutánea <i>Auffret V, Requeiro A, Rodes-Cabau J y col. Journal of the American College of Cardiology 68(7):673-684, Ago 2016</i>	15
5 - Perfil Lipídico Asociado con la Regresión de la Placa Coronaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Subanálisis del Ensayo PRECISE-IVUS <i>Tsujita K, Yamanaga K, Ogawa H y col. Atherosclerosis 251:367-372, Ago 2016</i>	17
Novidades seleccionadas	
6 - Tratamiento del Síndrome Coronario Agudo y su Fisiopatología <i>Tong D, Wilson A, Layland J International Journal of Cardiology 220:815-824, Oct 2016</i>	20

	Página
7 - La Depresión Aumenta la Mortalidad en la Insuficiencia Cardíaca <i>Sokoreli L, De Vries J, Clark A y col. International Journal of Cardiology 220:202-207, Oct 2016</i>	21
8 - Albuminuria como Predictor de Eventos Cardiovasculares luego de un Síndrome Coronario Agudo <i>Akerblom A, Clare R, Tricoci P y col. American Heart Journal 178:1-8, Ago 2016</i>	23
9 - Comparación del Ecocardiograma y la Resonancia Cardíaca para Evaluar la Función del Ventrículo Derecho <i>Hamilton-Craig C, Stedman K, Burstow A y col. IJC Heart & Vasculature 12:38-44, Jun 2016</i>	25
10- Presión Arterial en la Estenosis Asintomática de la Válvula Aórtica <i>Nielsen O, Sajadieh A, Wachtell K y col. Circulation 134(6):455-468, Ago 2016</i>	26
Contacto directo	28
Autoevaluaciones de lectura y respuestas correctas	29-30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	10
Bioquímica	8
Cirugía	A, 2, 10
Diabetología	2
Diagnóstico por Imágenes	2, 6, 9
Endocrinología y Metabolismo	2
Epidemiología	2, 7
Farmacología	1, 6
Geriatría	10
Gerontopsiquiatría	7
Medicina Familiar	A, 10
Medicina Interna	A, 5, 10
Neurología	4
Nutrición	5
Psiquiatría Clínica de Adultos	3, 7
Salud Mental	3, 7



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han redactado
los artículos originales. En virtud de que este material
ha sido intelectualmente compuesto por sus autores
exclusivamente, los editores y patrocinantes no son
responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones expresadas en
su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados
y Temas Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Juan Gagliardi

Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Fernando de la Serna, Horacio Di Nunzio, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Enrique Garcilazo, Luis Girotti, Carlos Gómez Durán Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithualde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Rubens Maciel, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, Fernando Otero, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Miguel Oscar Payaslián, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, César Serra, Kazunitsu Shnji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review
Acta Cardiológica Sinica
Agencia Sistema de Noticias
Científicas (aSNC-SIIC)
American Heart Association (AHA)
American Heart Journal
American Journal of Cardiology
American Journal
of Cardiovascular Drugs
American Journal
of Hypertension
American Journal of Medicine
American Journal of Respiratory
and Critical Care Medicine
American Journal of the Medical
Sciences
American Society of Nuclear
Cardiology Newsletter
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Annals of Thoracic Surgery
Archives des Maladies du Coeur
et des Vaisseaux
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archivos de Cardiología
de México
Arquivos Brasileiros
de Cardiologia
Arquivos Brasileiros de
Endocrinologia e Metabologia
Arteriosclerosis, Thrombosis
and Vascular Biology
Arteriosclerosis, Thrombosis,
and Vascular Biology
Atherosclerosis
Atherosclerosis Supplements
BMC Cardiovascular Disorders
British Heart Journal
British Journal of Clinical
Pharmacology
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Cardiology
Canadian Journal of Physiology
and Pharmacology

Canadian Medical Association
Journal (CMAJ)
Cardiology in Review
Cardiovascular Drug Reviews
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Drug Investigation
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Current Opinion in Cardiology
Diabetes Research and Clinical
Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal
of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular
and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular
and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical
Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Jornal Vasculiar Brasileiro
Journal of Cardiac Surgery
Journal of Cardiovascular Magnetic
Resonance
Journal of Cardiovascular
Pharmacology and Therapeutics
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endovascular Therapy
Journal of Human Hypertension
Journal of Hypertension
Journal of Internal Medicine

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Hipertrofia miocárdica por sobrecarga hemodinámica

Myocardial hypertrophy caused by hemodynamic overload

Horacio Cingolani

Universidad Nacional de La Plata-CONICET, La Plata, Argentina

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Horacio Cingolani,
Universidad Nacional de La Plata-CONICET, La
Plata, Argentina



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

Resumen

Hemos tratado de hacer una revisión de los mecanismos que inducen hipertrofia cardíaca tras el estímulo mecánico (sobrecarga hemodinámica). El estiramiento del miocardio promueve la liberación de angiotensina II de los cardiomiocitos que, por medio de la estimulación de los receptores AT1, desencadena una serie de eventos en serie que involucran la activación de la NADPH oxidasa, la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales, la activación de quinasas redox sensibles, la fosforilación del intercambiador Na⁺/H⁺ cardíaco (NHE-1), el aumento de la concentración de Na⁺ intracelular, el aumento de la concentración de Ca²⁺ intracelular y las señales prohipertroóficas por activación de la calcineurina.

Palabras clave: hipertrofia miocárdica, sobrecarga hemodinámica, angiotensina II

En homenaje al Dr. Cingolani, fallecido en marzo de 2016.

Nos referiremos aquí, brevemente, a la hipertrofia cardíaca (HC) presente tras el aumento de la poscarga. El ejemplo más frecuente lo constituye la HC de los individuos con hipertensión arterial; sin embargo, ésta tiene numerosos puntos de contacto con la HC que aparece en el marco de otras afecciones.

El aumento de la presión arterial (PA) ocasiona que el corazón eyecte un volumen de sangre inferior al que le llega durante varios latidos, aumentando la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (VI) y, por lo tanto, su volumen. Este estiramiento de las fibras miocárdicas le permite al corazón volver a eyectar el mismo volumen de sangre, aunque ahora contra una mayor poscarga (aumento de la PA). El mecanismo de Frank-Starling ha entrado en juego. El miocardio así estirado, con el transcurso del tiempo se hipertrofiará. ¿Qué significa que se hipertrofie? Desde el punto de vista clínico significa que la masa del VI (determinada por ecocardiografía u otros métodos complementarios de diagnóstico), normalizada por la superficie corporal, supere un límite preestablecido para cada sexo y edad. Desde el punto de vista histopatológico significa que el miocito cardíaco ha aumentado su tamaño.

El miocardio no está compuesto exclusivamente por cardiomiocitos (que representan sólo aproximadamente un tercio del número de sus células); posee, además, fibroblastos, músculo liso vascular y colágeno. No obstante, los miocitos, por su gran tamaño, constituyen alrededor de las dos terceras partes de la masa miocárdica (Figura 1). Como conclusión, existe generalmente una buena correlación entre el tamaño de los cardiomiocitos y la masa del VI. Sin embargo, puede coexistir masa normal de acuerdo con los criterios ecocardiográficos y tamaño del cardiomiocito aumentado en el remodelamiento cardíaco.¹ En este caso, la masa cardíaca no alcanza los valores arbitrarios establecidos para definir HC.

La Figura 2 muestra tres fenotipos de corazones, el normal, el de una HC concéntrica y el de una HC excéntrica. El corazón normal, en su camino hacia la HC concéntrica, puede aumentar el tamaño de sus cardiomiocitos sin alcanzar los límites arbitrariamente fijados para el diagnóstico de HC. A esta condición se la denomina remodelamiento cardíaco.^{2,3}

Luego de esta breve introducción, volvamos a los mecanismos responsables de la aparición de HC. ¿Por qué se hipertrofia el miocardio al estirarse? La Figura 3 muestra

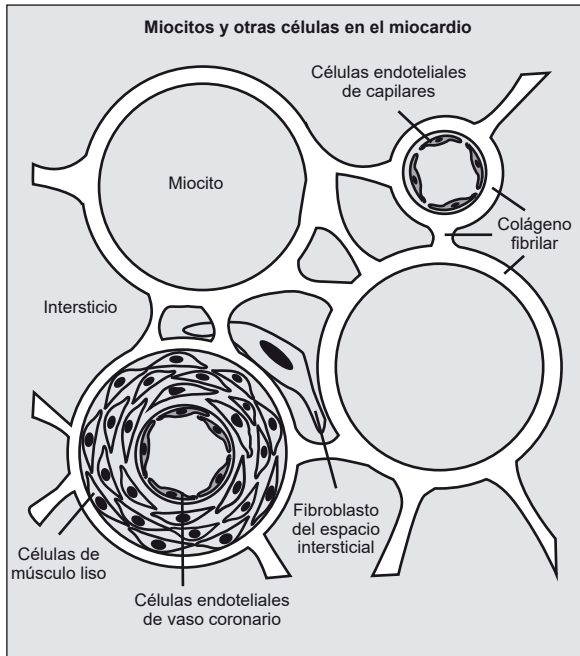


Figura 1. Miocitos y otras células en el miocardio.

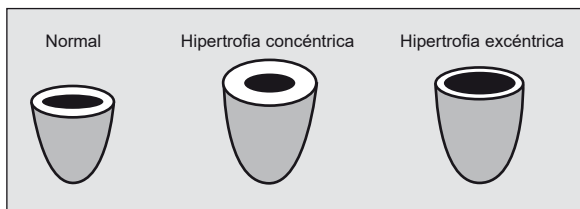


Figura 2. Relación entre el índice de masa y el espesor relativo de la pared ventricular izquierda. Un aumento del índice de masa ventricular izquierda indica la aparición de hipertrofia cardíaca. Si el espesor de la pared ventricular en relación con el radio de la cavidad no aumenta proporcionalmente, el volumen de la cavidad está aumentado y ocurre un tipo de hipertrofia más excéntrica. Sin embargo, si tanto el espesor relativo y el índice de masa se incrementan, aparece una hipertrofia de tipo concéntrico. En cambio, si el índice de masa no aumenta pero el espesor de la pared sí, tiene lugar el remodelamiento cardíaco.

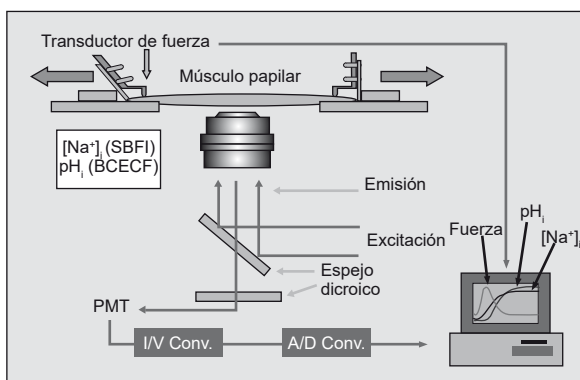


Figura 3. Equipo diseñado especialmente para poder estirar en condiciones controladas fibras miocárdicas y medir pH, Na⁺ y Ca²⁺ intracelulares, entre otros iones, simultáneamente con la fuerza desarrollada.

un sistema que nos permite estirar una fibra miocárdica y observar cuáles son las señales intracelulares desencadenadas por el estiramiento que potencialmente serían las inductoras de la aparición de HC.

Al estirar un músculo papilar detectamos aumento del pH intracelular (pHi) y de la concentración de Na⁺ intracelular determinados por la hiperactividad del NHE-1.⁴ ¿Por qué el estiramiento provoca la hiperactividad de este intercambiador que introduce Na⁺ a la célula? En un pri-

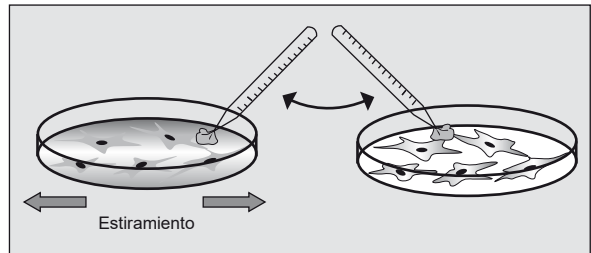


Figura 4. Los experimentos realizados por Sadoshima y colaboradores⁵ en miocitos aislados de corazones de ratas neonatas mostraron que estirando las placas a las cuales estaban adheridos los cardiomiocitos, éstos se hipertrofiaban. Tomando medio de cultivo de las placas con miocitos que habían sido estirados y transfundiéndolo a placas con miocitos no sometidos a estiramiento también se generaba la respuesta hipertrofica. Esto sustenta la liberación de una sustancia hipertrofiante al medio. Se detectó angiotensina II (~ 500 pmol/l) en el medio. Posteriormente, Ito y colaboradores⁹ demostraron que era posible inhibir la aparición de hipertrofia inducida por angiotensina II mediante la administración de un oligonucleótido antisentido contra endotelina, lo cual sustenta que la angiotensina II induce la liberación de endotelina.

mer momento pensamos en la posibilidad de que unidades del intercambiador de sodio e hidrógeno 1 (NHE-1, *sodium/hydrogen exchanger 1*) ocultas en pliegues del sarcolema se exteriorizaran al estirarse el miocardio. Sin embargo, luego reparamos en experimentos realizados en Harvard por Sadoshima y col.⁵ en cardiomiocitos aislados de ratas neonatas, que describiremos a continuación, y en la posibilidad de que la angiotensina II estuviese involucrada en el aumento de la actividad del NHE-1 que nosotros detectamos.⁶⁻⁸

Creemos que los simples experimentos realizados por estos investigadores, Sadoshima y col. e Ito y col.,^{5,9} produjeron un enorme impacto en la comprensión de los mecanismos que conducen a la aparición de HC. Los miocitos aislados se pegan al fondo de la cápsula de Petri que es de silicona aislante y resistente al agua. Al estirar la cápsula, los miocitos se estiran y observamos que se hipertrofian (Figura 4). Pero hay otros aspectos que resultan muy interesantes para comentar: en primer lugar, si tomamos el medio de cultivo de los miocitos que fueron estirados y lo colocamos en otra cápsula que contiene miocitos no estirados, estos últimos también se hipertrofian. En segundo lugar, en el medio de cultivo de los miocitos estirados se detecta angiotensina II en una concentración de aproximadamente 500 pmol/l. Tercero, si colocamos un oligonucleótido antisentido para endotelina (ET), no se produce hipertrofia en los cardiomiocitos que son sometidos a estiramiento.⁹ La Figura 5 explica el mecanismo observado hasta aquí.

El estiramiento de los cardiomiocitos induce la liberación de angiotensina II almacenada en vesículas intracelulares en el miocito. Esta angiotensina II activa el receptor de angiotensina 1 (AT1) del mismo cardiomiocito (actuando de forma autocrina) y produce liberación o formación de ET que estimula a su receptor ETA. Estos experimentos hechos en miocitos aislados de corazones de ratas neonatas fueron criticados en cuanto a la factibilidad de extrapolar sus resultados a cardiomiocitos de corazones adultos por las diferencias existentes entre ambos tipos celulares con respecto a la expresión de receptores de angiotensina II y en el proceso éxito-contraítil. No obstante, el conocimiento de ellos y el saber que la angiotensina II y la ET eran dos reconocidos activadores del NHE-1 nos llevó a pensar que los experimentos en los que detectábamos que al estirar el miocardio adulto aumentaba la actividad del NHE-1, podrían ser explicados por la liberación de angiotensina II y

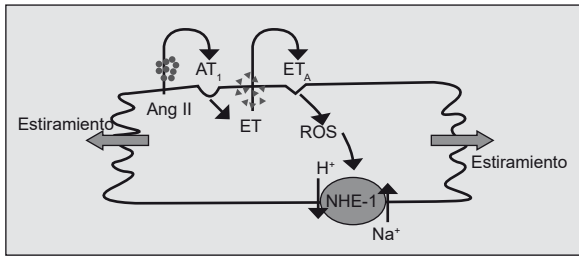


Figura 5. El estiramiento miocárdico promueve la liberación de angiotensina II preformada en el miocito; ésta actúa en forma autocrina sobre los receptores AT1 y provoca la liberación/formación de endotelina que, por inducir la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) estimula al NHE-1.

ET. Así, demostramos que el aumento del pHi y del Na^+ intracelular provocados por el estiramiento de las fibras miocárdicas se cancelaban con losartán, un bloqueante de los receptores AT1; con BQ123, un antagonista selectivo de los receptores ETA, o con bosentán, un antagonista no selectivo de los receptores de ET.^{8,10,11} También demostramos que con la administración de angiotensina II en concentraciones relativamente bajas (1 nmol/l), es posible reproducir los efectos del estiramiento sobre el aumento de la concentración de Na^+ intracelular, y que éste se suprime inhibiendo el NHE-1.¹²

Hasta aquí sabemos que el estiramiento del miocardio induce la liberación de angiotensina II producida en el cardiomiocito y que la activación de los receptores AT1 induce la liberación y formación de ET y la activación del NHE-1, pero aún no sabemos si esto puede provocar HC.

Tratamos de probar luego, con cierto grado de certidumbre, que la hiperactividad del NHE-1 detectada tras del estiramiento induce HC. La mayor parte de los lectores conocerá un modelo experimental de hipertensión arterial esencial constituido por las ratas espontáneamente hipertensas. En ellas detectamos la hiperactividad del NHE-1 en el miocardio e hipertrofia de los cardiomiocitos.¹³ Si tratamos estas ratas durante 4 semanas con inhibidores farmacológicos del NHE-1, que no modifican significativamente las cifras de PA, la HC disminuye.¹⁴⁻¹⁶ El aumento del Na^+ intracelular causado por la hiperactividad del NHE-1 provoca un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). Este aumento del Ca^{2+} intracelular favorece la activación de la fosfatasa calcineurina que desfosforila factores de transcripción de la familia NFAT, que se translocan al núcleo y promueven la transcripción génica con la consecuente aparición de HC (Figura 6).

Esto significa que, por medio del aumento de la actividad del NHE-1 y el incremento consecutivo del Na^+ intracelular llegamos a aumentar el Ca^{2+} intracelular, lo cual conduce a la aparición de HC mediada por calcineurina, lo que brinda un mayor sustento al mecanismo que estamos describiendo como inductor de HC. Por otro lado, los experimentos *in vitro* realizados recientemente brindan sustento a nuestra propuesta.¹⁷ Nakamura y col.¹⁷ demostraron que la activación del NHE-1 era suficiente para generar señales dependientes de Ca^{2+} capaces de inducir la aparición de hipertrofia e insuficiencia cardíaca.

Una pregunta sigue: ¿por qué la angiotensina II o la ET activan el NHE-1?

El NHE-1 aumenta su actividad por cambios postranscripcionales, como su fosforilación en la serina en posición 703. Esta fosforilación es el resultado de la activación secuencial de las quinasas MEK1/2-ERK1/2-p90RSK.¹⁹

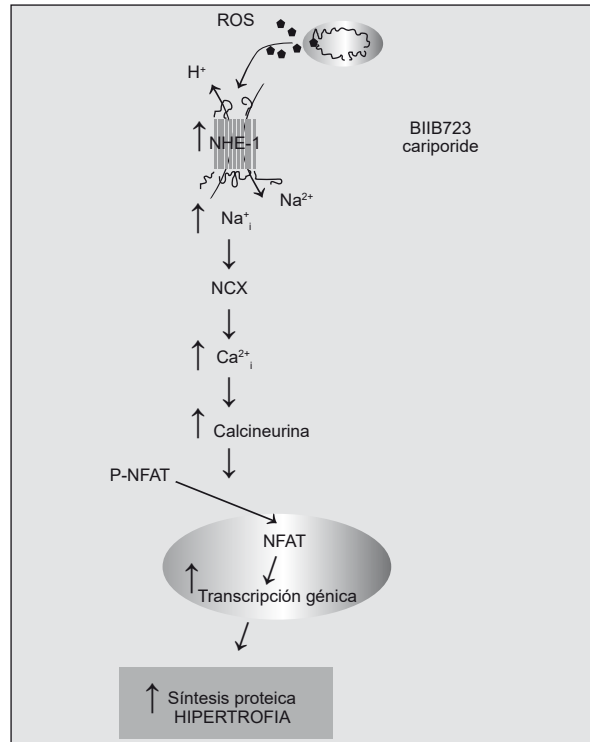


Figura 6. Esquema que representa en forma sintética la vía de señalización intracelular disparada por el estiramiento del miocardio. El anión superóxido, o el H_2O_2 originado por su dismutación, producido por la NADPH oxidasa que es activada por la angiotensina II/endotelina, activa la vía de quinasas redox-sensible MEK1/2-ERK1/2-p90RSK que conducen a la fosforilación del NHE-1 en el residuo serina 703 aumentando la actividad del intercambiador. El aumento de la concentración de Na^+ intracelular altera el potencial de inversión del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) y de esta forma favorece la entrada de Ca^{2+} a la célula, activando a la fosfatasa calcineurina. La calcineurina así activada desfosforila a factores de transcripción de la familia NFAT que se translocan al núcleo y estimulan la transcripción génica iniciando la respuesta hipertrofica.

La MEK1/2 es una quinasa redox sensible capaz de aumentar su actividad en presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto significa que ante un aumento de la actividad de la NADPH oxidasa inducido por angiotensina II/ET, se produce un anión superóxido que estimula la producción de ROS mitocondriales por el mecanismo conocido como liberación de ROS inducida por ROS.^{20, 21} Estas ROS serían las responsables directas de la activación de la vía MEK1/2-ERK1/2-p90RSK que determina la hiperactividad del NHE-1.

Entonces, podríamos decir que el estiramiento del miocardio promueve la aparición de HC por estimular la liberación mitocondrial de ROS, responsables de la activación de quinasas redox sensibles. El grupo de Shah, en Londres, indujo la aparición de HC en ratones mediante la administración subcutánea continua (minibombas osmóticas) de angiotensina II en dosis subpresoras.²² La PA de estos animales no se modificó durante el tratamiento pero sí se detectó HC. Cuando el mismo tratamiento se ensayó en ratones carentes de la subunidad gp91 de la NADPH oxidasa, la infusión de angiotensina II no aumentó el estrés oxidativo ni provocó la aparición de HC. Apoyando la misma línea de razonamiento, los experimentos de la Figura 7 muestran resultados compatibles con éstos, pero inducidos por constricción de la aorta transversa (CAT).

Una disquisición interesante es si podemos aseverar que la HC es el resultado de la liberación de ROS mitocondriales que acompañan el estiramiento del miocardio. Es indudablemente así, sólo que esas ROS van a conducir al

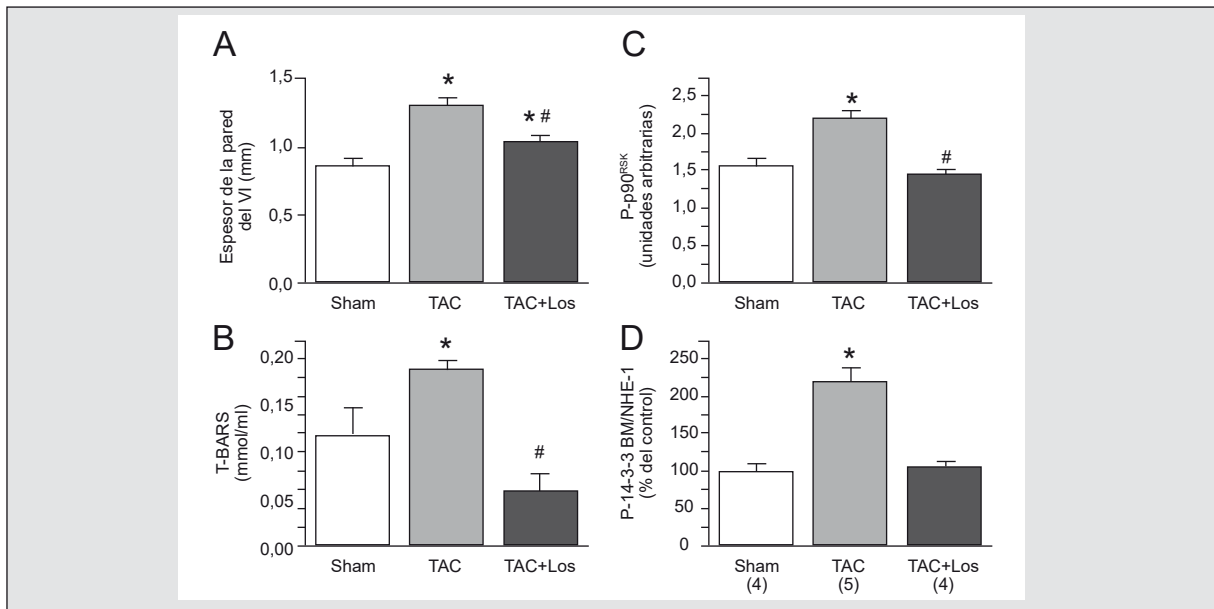


Figura 7. En experimentos efectuados en ratones a los cuales se les realizó una constricción de la aorta transversa, al cabo de 7 semanas se detectó un aumento del espesor de la pared libre del ventrículo izquierdo (A); aumento del estrés oxidativo detectado por la determinación de T-BARS (B); aumento de la fosforilación de la quinasa p90RSK y del NHE-1 detectada por fosforilación del sitio de unión a la proteína 14-3-3 (D). Estos parámetros no se alteraron en los ratones que, simultáneamente con la constricción de la aorta transversa, recibieron tratamiento con losartán, bloqueante selectivo de los receptores AT1. Estos resultados confirmarían que la sobrecarga cardíaca induce la liberación de angiotensina II que desencadena señales que conducen a la aparición de hipertrofia cardíaca. Modificado de Cingolani y col.²³

aumento del Ca^{2+} citosólico y la activación de la vía prohipertrófica de la calcineurina-NFAT por medio del aumento de la concentración de Na^{+} intracelular ocasionada por la hiperactividad del NHE-1.

Otra pregunta a hacerse es la siguiente: el aumento de la actividad del NHE-1 detectado minutos luego de iniciado el estiramiento del miocardio, ¿perdura en el tiempo? Parece ser que sí, si recordamos que en el miocardio hipertrófico de las ratas espontáneamente hipertensas el NHE-1 está hiperactivo y que en ratones en los que se induce HC por CAT, luego de 7 semanas de realizada la CAT, se observa hiperactividad del NHE-1, aumento de la fosforilación de la quinasa p90RSK (que es la que fosforila la serina 703 del NHE-1) y del estrés oxidativo (estimado por T-BARS). Todo esto se normaliza con el tratamiento con losartán (Figura 7).²³

Hasta aquí hemos tratado de presentar esta vía de señalización de forma comprensible. Pero esto es más complejo y probablemente se torne más complejo aún si seguimos abriendo puertas a lo desconocido. En la cadena de eventos que sigue al estiramiento (angiotensina II-ET-ROS-NHE1- Na^{+} intracelular- Ca^{2+} intracelular-calcineurina) aparecen nuevos actores entre los eslabones actuando en serie. Hay dos que recientemente hemos descrito: la activación del receptor de mineralocorticoides (MR)²⁴ y la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés).²⁵ El papel de

estos dos nuevos integrantes de la vía de señalización disparada por el estiramiento miocárdico escapa a los límites impuestos a esta revisión.

Que el estiramiento miocárdico active el MR es algo nuevo y con repercusiones clínicas. Podemos tentarnos de elucidar que si la angiotensina II es el estímulo conocido para la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, podría serlo también en el miocardio una vez que su liberación es provocada por el estiramiento. Silvestre y col.²⁶ lo demostraron en un corazón aislado, pero sus resultados fueron controvertidos, ya que la enzima responsable del paso final en la síntesis de aldosterona se expresa en niveles muy bajos en el miocardio.²⁷ Sin embargo, la aldosterona podría liberarse luego de ser almacenada en el miocardio. En pacientes con insuficiencia cardíaca se ha detectado que la concentración de aldosterona en la vena que drena el miocardio supera la de la aorta, lo que indica que el miocardio libera la hormona.²⁸ Además, que se active el MR no necesariamente debe interpretarse como el resultado de la liberación miocárdica de aldosterona; potencialmente podría ocurrir como resultado de una modificación postranslacional (fosforilación) del receptor, de la activación por deformación inducida por el estiramiento o activación por cortisol.

El estiramiento miocárdico, aldosterona y NHE-1, RALES,²⁹ EPHESUS³⁰ y EMPHASIS³¹ ya es otra historia que reservaremos para una próxima revisión.

Lista de abreviaturas y siglas

HC, hipertrofia cardíaca; PA, presión arterial; VI, ventrículo izquierdo; pHi, pH intracelular; NHE-1, intercambiador de sodio e hidrógeno; ET, endotelina; AT1, angiotensina 1; NCX, intercambiador de sodio y calcio; ROS, especies reactivas de oxígeno; CAT, constricción de la aorta transversa; MR, receptor de mineralocorticoides; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Cómo citar este artículo

Cingolani H. Hipertrofia miocárdica por sobrecarga hemodinámica. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 20(3):5-9, Sep 2016.

How to cite this article

Cingolani H. Myocardial hypertrophy caused by hemodynamic overload. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 20(3):5-9, Sep 2016.

Autoevaluación del artículo

Los estímulos mecánicos a nivel del corazón pueden provocar hipertrofia miocárdica.

¿Cuál es la manifestación histopatológica de la hipertrofia cardíaca?

A, Aumento del número de cardiomiocitos; B, Aumento del tamaño de los cardiomiocitos; C, Aumento del número de fibroblastos; D, Aumento del tamaño de los fibroblastos; E, Todas las anteriores.

Verifique su respuesta en www.sicssalud.com/dato/evaluaciones.php/131676

Bibliografía

- Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, Fauad-Tarazi F, Horan MJ, Marcus M, Massie B, et al. The heart in hypertension. *The New England Journal of Medicine* 327:998-1008, 1992.
- Dorn GW, 2nd, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation* 115:527-537, 2005.
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *Journal of the American College of Cardiology* 58:1733-1740, 2011.
- Cingolani HE, Ennis IL, Aiello EA, Perez NG. Role of autocrine/paracrine mechanisms in response to myocardial strain. *Pflugers Arch* 462:29-38, 2011.
- Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 75:977-984, 1993.
- Camilion de Hurtado MC, Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Cingolani HE. Angiotensin II activates Na⁺-independent Cl⁻/HCO₃⁻ exchange in ventricular myocardium. *Circulation Research* 82:473-481, 1998.
- Cingolani HE. Na⁺/H⁺ exchange hyperactivity and myocardial hypertrophy: are they linked phenomena? *Cardiovascular Research* 44:462-467, 1999.
- Cingolani HE, Alvarez BV, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC. Stretch-induced alkalization of feline papillary muscle: an autocrine-paracrine system. *Circulation Research* 83:775-780, 1998.
- Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, Nogami A, Murumo F, Hiroe M. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *The Journal of Clinical Investigation* 92:398-403, 1993.
- Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Mechanisms underlying the increase in force and Ca²⁺ transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. *Circulation Research* 85:716-722, 1999.
- Perez NG, de Hurtado MC, Cingolani HE. Reverse mode of the Na⁺-Ca²⁺ exchange after myocardial stretch: underlying mechanism of the slow force response. *Circulation Research* 88:376-382, 2001.
- Perez NG, Villa-Abrille MC, Aiello EA, Dulce RA, Cingolani HE, Camilion de Hurtado MC. A low dose of angiotensin II increases inotropism through activation of reverse Na⁺/Ca²⁺ exchange by endothelin release. *Cardiovascular Research* 60:589-597, 2003.
- Perez NG, Alvarez BV, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. pH regulation in myocardium of the spontaneously hypertensive rat. Compensated enhanced activity of the Na⁺/H⁺ exchanger. *Circulation Research* 77:1192-1200, 1995.
- Camilion de Hurtado MC, Portiansky EL, Perez NG, Rebolledo OR, Cingolani HE. Regression of cardiomyocyte hypertrophy in SHR following chronic inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger. *Cardiovascular Research* 53:862-868, 2002.
- Cingolani HE, Rebolledo OR, Portiansky EL, Perez NG, Camilion de Hurtado MC. Regression of hypertensive myocardial fibrosis by Na⁺/H⁺ exchange inhibition. *Hypertension* 41:373-377, 2003.
- Ennis IL, Garciaarena CD, Escudero EM, Perez NG, Dulce RA, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Normalization of the calcineurin pathway underlies the regression of hypertensive hypertrophy induced by Na⁺/H⁺ exchanger-1 (NHE-1) inhibition. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 85:301-310, 2007.
- Nakamura TY, Iwata Y, Arai Y, Komamura K, Wakabayashi S. Activation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 is sufficient to generate Ca²⁺ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. *Circulation Research* 103:891-899, 2008.
- Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. *Circulation* 115:1090-1100, 2007.
- Wei S, Rothstein EC, Fliegel L, Dell'Italia LJ, Lucchesi PA. Differential MAP kinase activation and Na⁺/H⁺ exchanger phosphorylation by H₂O₂ in rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C1542-1550, 2001.
- Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, Sotolott SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *The Journal of Experimental Medicine* 192:1001-1014, 2000.
- Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, Rahman M, Abe Y. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide. *Hypertension* 45:438-444, 2005.
- Bendall JK, Cave AC, Heymes C, Gall N, Shah AM. Pivotal role of a gp91(phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 105:293-296, 2002.
- Cingolani OH, Perez NG, Ennis IL, Alvarez MC, Mosca SM, Schinella GR, Escudero EM, Console G, Cingolani HE. In vivo key role of reactive oxygen species and NHE-1 activation in determining excessive cardiac hypertrophy. *Pflugers Arch* 462:733-743, 2011.
- De Giusti VC, Nolly MB, Yeves AM, Caldiz CI, Villa-Abrille MC, Chiappe de Cingolani GE, Ennis IL, Cingolani HE, Aiello EA. Aldosterone stimulates the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Hypertension* 58:912-919, 2011.
- Villa-Abrille MC, Caldiz CI, Ennis IL, Nolly MB, Casarini MJ, Chiappe de Cingolani GE, Cingolani HE, Perez NG. The Anrep effect requires transactivation of the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Physiology* 588:1579-1590, 2010.
- Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, Swynghedauw B, Delcayre C. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *Physiological Regulation. The Journal of Biological Chemistry* 273:4883-4891, 1998.
- Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 36:495-500, 2000.
- Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, Gomez-Sanchez CE. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* 145:4796-4802, 2004.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England Journal of Medicine* 341:709-717, 1999.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 348:1309-1321, 2003.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine* 364:11-21, 2011.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Tratamiento Médico de la Angina Estable: Una Aproximación Terapéutica Adaptada

Manolis A, Poulimenos L, Camm A y colaboradores

Asklepeion General Hospital, Grecia; Imperial College London, Londres, Reino Unido

[Medical Treatment of Stable Angina: A Tailored Therapeutic Approach]

International Journal of Cardiology 220:445-453, Oct 2016

El dolor anginoso es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad coronaria estable. El presente estudio evaluó la información disponible en la literatura sobre el tratamiento de este cuadro y enfatizó la necesidad de adaptar la estrategia terapéutica a la situación particular de los pacientes.

Aproximadamente 9 millones de pacientes en los Estados Unidos presentan angina, la cual representa el síntoma más común de la enfermedad coronaria (EC), una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En la mitad de estos pacientes, este síntoma representa la manifestación inicial de una afección cardíaca isquémica. Para el abordaje de la angina estable, actualmente existen fármacos de primera y segunda línea, según las normativas de la *European Society of Cardiology* (ESC).

Resumir la información que sustenta las recomendaciones terapéuticas actuales en pacientes con angina estable y sugerir una aproximación adaptada al perfil cardiovascular, a los factores de riesgo y a las comorbilidades de cada paciente fueron los principales objetivos de la presente revisión.

Tratamientos y pronóstico de la angina estable Fármacos antianginosos de primera clase

Para el alivio de los síntomas anginosos, los nitratos de acción corta son considerados fármacos de primera línea según las guías de la ESC; sin embargo, no se recomiendan como tratamiento crónico, ya que no demostraron modificar la supervivencia de los pacientes con EC estable.

Por su parte, los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) pueden ser clasificados químicamente en dihidropiridinas (DHP) y no DHP. Si bien todos los BCC reducen los episodios de angina, aumentan la duración del ejercicio y disminuyen el uso de nitroglicerina sublingual, debido a sus efectos en la frecuencia cardíaca, en la conducción auriculoventricular y en la contractilidad, su elección debe ser individualizada.

El estudio aleatorizado y a doble ciego *A Coronary Disease Trial Investigating Outcom with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system* (ACTION), incluyó a 7665 pacientes con angina. En dicho ensayo se

demostró que la adición de nifedipina de liberación lenta al tratamiento estándar de estos pacientes disminuía las intervenciones coronarias, pero no demostró efectos positivos en lo que respecta a la supervivencia.

Actualmente, existen diferencias en los betabloqueantes en lo que respecta a la cardiosselectividad, la actividad simpaticomimética intrínseca y las propiedades vasodilatadoras; sin embargo, parece que todos ellos son igualmente eficaces en el alivio de los síntomas en pacientes con EC estable, dado que producen mejoras en la capacidad funcional y limitan los episodios isquémicos sintomáticos y asintomáticos.

En el estudio longitudinal y observacional *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH), que incluyó a 21 860 pacientes con factores de riesgo coronarios o con EC conocida pero sin infarto de miocardio (IAM), el uso de betabloqueantes no se asoció con mejoras en la supervivencia.

Por otro lado, los betabloqueantes orales sí producen una disminución en la mortalidad global en los pacientes con IAM con elevación de segmento ST (IAMST), fracción de eyección conservada y tratados con una intervención coronaria percutánea (ICP), según demostró un metanálisis basado en 7 estudios observacionales.

Fármacos antianginosos de segunda clase

Cuando la terapia con betabloqueantes o BCC se encuentra contraindicada, o en los pacientes en los que es necesaria una terapia adicional, los nitratos de acción prolongada pueden ser utilizados como una aproximación de segunda línea. En estudios pequeños de corta duración, estos agentes mejoraron la tolerancia al ejercicio, el tiempo hasta la depresión del segmento ST y el tiempo hasta el comienzo de la angina. Sin embargo, su uso continuado disminuye su actividad vasodilatadora a las 17 a 24 horas.

Por su parte, la ivabradina demostró efectos favorables en el alivio de los síntomas anginosos al compararla con placebo o con la terapia convencional. Se observaron mejoras en la duración total del ejercicio, en el tiempo hasta la aparición de angina limitante, en el tiempo hasta el surgimiento de angina y en el tiempo hasta la depresión de 1mm del segmento ST.

En distintos estudios de mediano tamaño realizados en pacientes con angina estable, la ranolazina mejoró los síntomas de angina y la tolerancia al ejercicio, y disminuyó los ataques de angina y el consumo de nitroglicerina. Por otro lado, este agente reduce significativamente las concentraciones de hemoglobina

glucosilada (HbA_{1c}) en pacientes con diabetes o sin ésta. Sin embargo, en el estudio *Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST elevation acute coronary syndromes* (MERLIN-TIMI), el cual fue aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, la adición de ranolazina no disminuyó la incidencia de muerte cardiovascular o IAM.

Los betabloqueantes, los BCC y los nitratos presentan similar eficacia antianginosa que el nicorandil, y este último puede combinarse con beta bloqueantes o BCC a pesar de la tolerancia que genera su uso a largo plazo. El agregado de nicorandil al tratamiento estándar disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares graves, según demostró el estudio *Impact Of Nicorandil in Angina* (IONA). No obstante, lo observado puede atribuirse a la reducción en las admisiones hospitalarias, mientras que la reducción del riesgo debido a muertes de causa cardíaca o a IAM no fatal no fue significativa.

El mecanismo de acción de la trimetazidina no se encuentra bien definido, pero sus efectos antianginosos son similares a los observados con el propranolol. Hasta hace poco tiempo, los fármacos con trimetazidina fueron aprobados en la Unión Europea para el tratamiento de la EC estable, el vértigo, los acúfenos, las pérdidas de agudeza visual de causa vascular y las alteraciones en el campo visual. Sin embargo, debido a las dudas sobre su efectividad en el tratamiento de estas últimas alteraciones y a los informes de trastornos en los movimientos, la *European Medicines Agency* (EMA) concluyó que su uso debe restringirse solamente a la angina estable.

Otros fármacos antianginosos

El uso de alopurinol o de molsidomina en pacientes con angina estable y EC también se menciona en las normativas de la ESC. No obstante, la información sobre el uso de estas dos drogas es limitada, y no son recomendadas como tratamiento de primera o segunda línea.

Selección del agente antiisquémico

Según lo descrito, ningún estudio demostró una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la EC estable; tampoco existen comparaciones frente a frente entre los agentes de primera y segunda línea. Como primera línea de tratamiento en estos pacientes, los autores de las directrices de la ESC recomiendan fármacos antiguos, ya que son baratos, eficaces y se encuentran ampliamente disponibles.

Angina estable y cuadros específicos

La hipertensión arterial, las dislipidemias, la diabetes mellitus (DBT), la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o conservada, la hipotensión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad arterial periférica son cuadros clínicos frecuentes en los pacientes con angina estable. En el estudio *Prospective observational longitudinal registry of patients with stable coronary artery disease* (CLARIFY),

se observó hipertensión arterial, dislipidemias y DBT en el 70%, 75% y 30% de los pacientes con angina, respectivamente.

DBT

En pacientes diabéticos, la aterosclerosis cardiovascular se encuentra acelerada. En este contexto, la ranolazina presenta no sólo acciones antianginosas sino también efectos favorables en los niveles de HbA_{1c}. Un ensayo a doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en pacientes con DBT tipo 2, evaluó, de forma prospectiva, la seguridad y eficacia de la ranolazina en individuos con control glucémico deficiente. Se observó que el grupo tratado con ranolazina redujo los niveles de HbA_{1c} luego de 24 semanas, al compararlos con los sujetos que recibieron placebo.

El uso de trimetazidina en pacientes con DBT se evaluó en el estudio *Trimetazidine in Poland-1* (TRIMPOL-1), a doble ciego y multicéntrico, que incluyó a 700 individuos con angina estable, y se demostró que la trimetazidina se asocia con mejoras significativas en los parámetros de ejercicio; de igual manera, también disminuye el dolor anginoso durante la actividad física.

Angina estable y fibrilación auricular

Los síntomas anginosos pueden empeorar como consecuencia de un aumento en la frecuencia cardíaca asociado con fibrilación auricular (FA). Tanto los BCC no DHP como los betabloqueantes proporcionan un control eficiente de la frecuencia cardíaca, por lo que deben ser los agentes de elección en estos casos. Tal es así, que las normas de la ESC recomiendan el uso de betabloqueantes, ya que son una elección segura en pacientes con angina estable y antecedentes de FA.

Por otro lado, la ranolazina también actúa como un agente antiarrítmico y suprime las arritmias supraventriculares y la FA, mientras que la ivabradina es ineficaz en pacientes con FA debido a su mecanismo de acción.

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Existe un porcentaje significativo de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) que presentan EC con síntomas anginosos. Las directrices de la ESC para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sugieren el uso de betabloqueantes e ivabradina.

Los BCC presentan un efecto inotrópico negativo y pueden empeorar la insuficiencia cardíaca, por lo que no deben utilizarse en estos pacientes. Por último, es necesario mencionar que la seguridad del nicorandil y la ranolazina, en individuos con insuficiencia cardíaca y reducción en la fracción de eyección, es desconocida.

Aumento en la frecuencia cardíaca

El consumo miocárdico de oxígeno aumenta al incrementarse la frecuencia cardíaca y, de esta forma, se agrava la angina. Así, los agentes que disminuyen

la frecuencia cardíaca, como los betabloqueantes, la ivabradina y los BCC no DHP pueden disminuir los síntomas anginosos. Sin embargo, la frecuencia cardíaca óptima se encuentra cuestionada. Actualmente, las normas del *American College of Cardiology* sugieren una meta de 55 a 60 lpm.

Presión arterial

Los pacientes con EC estable y presión arterial (PA) elevada deben recibir inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ya que mejoran el pronóstico, y según las normativas de la ESC, también betabloqueantes o BCC.

La combinación de betabloqueantes con BCC o nitratos no es recomendada en pacientes con angina y PA baja, ya que la disminución en la presión puede afectar la perfusión coronaria. Si bien no existe un umbral que divida a los individuos con EC estable en niveles de alta o baja PA, se puede establecer un umbral de 120 mm Hg de PA sistólica como referencia.

Mujeres y angina microvascular

Las alteraciones en la vasodilatación a nivel de la microcirculación coronaria distal puede explicar los episodios persistentes de angina en pacientes que han sido satisfactoriamente revascularizados o en ausencia de estenosis que limite el flujo en las arterias epicárdicas coronarias.

En la literatura actual no existen datos firmes sobre el tratamiento de este cuadro clínico, principalmente debido al escaso número de mujeres reclutadas en ensayos previos.

Sugerencias operativas para un enfoque pragmático

Algunos agentes antianginosos tienen propiedades adicionales al alivio de los síntomas isquémicos. Las mejoras en el perfil de glucosa en los pacientes con DBT y angina, el control de la FA o la disminución de su incidencia, las mejoras en el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca, la disminución en la frecuencia cardíaca en sujetos con angina estable o la abolición de niveles elevados o disminuidos de PA, pueden incluirse en los objetivos al considerar una aproximación terapéutica en particular.

Conclusiones

Los autores concluyen que los pacientes con EC y angina frecuentemente presentan comorbilidades y factores de riesgo. Debido a que todos los fármacos antianginosos presentan un nivel de evidencia similar y a que no existen beneficios reales en la supervivencia, es menester seleccionar los agentes con acciones más adaptadas al perfil hemodinámico y a las comorbilidades del paciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152955

2 - Impacto de la Composición del Tejido Adiposo sobre la Evaluación del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Coronaria Estable

Kunimura A, Ishii H, Murohara T y colaboradores

Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japón

[Impact of Adipose Tissue Composition on Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Stable Coronary Artery Disease]

Atherosclerosis 251:206-212, Ago 2016


El aumento de la relación del tejido adiposo visceral/tejido adiposo subcutáneo es un factor de riesgo independiente para la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria.

La acumulación de tejido adiposo se asocia con mayor riesgo de aterosclerosis y de eventos cardiovasculares. Sin embargo, hay diferencias marcadas entre el tejido adiposo visceral (TAV) y el tejido adiposo subcutáneo (TAS). La acumulación de TAV se asocia con alteraciones metabólicas, eventos cardiovasculares y la extensión del compromiso aterosclerótico coronario; por el contrario, el TAS ejerce propiedades cardioprotectoras. El efecto de la adiposidad visceral sobre la morbimortalidad cardiovascular después de la revascularización coronaria ha sido poco estudiado y se ha señalado que el valor absoluto del TAV no refleja con exactitud la distribución del tejido adiposo. En estudios previos se demostró que el cociente TAV/TAS se correlaciona mejor con el riesgo cardiometabólico, en forma independiente del índice de masa corporal (IMC) y de los valores absolutos de TAV.

La hipótesis principal de los autores del presente estudio fue que la propensión a la acumulación de TAV, en relación con el TAS, se asocia con factores cardiovasculares de riesgo y mayor morbimortalidad en pacientes con enfermedad coronaria estable. El objetivo del estudio fue determinar el cociente TAV/TAS por medio de tomografía computarizada (TAC) de 64 cortes para identificar a los pacientes de alto riesgo luego de una intervención coronaria percutánea (ICP) programada.

Pacientes y métodos

La población de estudio estuvo formada por 357 pacientes consecutivos, en quienes se realizó una angiotomografía coronaria de 64 cortes y una ICP programada que resultó eficaz para las lesiones de presentación reciente, en Nagoya, Japón, entre enero de 2007 y diciembre de 2010. Ante la sospecha de enfermedad coronaria, la angiotomografía se realizó una mediana de 22 días antes de la ICP electiva (rango intercuartílico: 8 a 43 días). Simultáneamente se realizaron TAC abdominales. Fueron excluidos del análisis los pacientes que se perdieron en el seguimiento (n = 3). Todos los participantes presentaban angina de pecho, isquemia miocárdica documentada o ambas. El estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

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

Las TAC abdominales se realizaron en posición supina y las imágenes se obtuvieron en apnea voluntaria, inmediatamente después de una espiración normal. La colimación fue de 64 mm x 0.625 mm, la velocidad de rotación del túnel fue de 350 m/rotación y el voltaje del tubo, de 120 kV, con una corriente entre 350 mA y 700 mA.

La medición de la adiposidad abdominal se realizó a nivel del ombligo, entre el cuarto y el quinto segmento lumbar. Las áreas de tejido adiposo se distinguieron de otros tejidos mediante un programa informático específico de interpretación de imágenes. El TAS se definió por la adiposidad extraperitoneal entre la piel y el músculo, con una atenuación entre -150 unidades Hounsfield (UH) y -50 UH. La adiposidad intraperitoneal con la misma densidad que el TAS se estableció como TAV. Dos expertos ajenos al estudio, que no conocían los datos de los pacientes, efectuaron las mediciones. La correlación intraobservador e interobservador se consideró alta ($r = 0.99$, $p < 0.001$ para ambas).

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con el cociente TAV/TAS calculado: bajo ($<$ percentil 25), moderado (entre percentil 25 y percentil 75) y alto ($>$ percentil 75).

Los factores de riesgo cardiovascular se determinaron de acuerdo con las definiciones de síndrome metabólico: nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad < 50 mg/dl en mujeres o < 40 mg/dl en hombres, hipertensión arterial conocida o presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, diabetes establecida o glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl.

La angiografía inicial fue evaluada por investigadores independientes, no involucrados en los procedimientos y ciegos a los resultados. El seguimiento de los pacientes concluyó en enero de 2015. El criterio principal de valoración fue la tasa de eventos adversos cardíacos graves (EACG), que se definieron por la mortalidad por causa cardíaca, el infarto de miocardio no fatal o el requerimiento de un procedimiento de revascularización coronaria de cualquier tipo.

Las variables continuas con distribución normal se expresaron como medias \pm desviación estándar y se analizaron con la prueba de ANOVA. Las variables continuas sin distribución normal se expresaron como medianas con rangos intercuartílicos y se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresaron como proporciones y se compararon con la prueba exacta de Fisher o de *chi* al cuadrado. La supervivencia libre de eventos se analizó con la estimación de Kaplan-Meier y con la prueba del orden logarítmico. Se utilizó el modelo de riesgos instantáneos proporcionales (HR [*hazard ratio*]) de Cox para estimar la contribución del cociente TAV/TAS en la predicción de eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Ochenta y nueve, 178 y 90 pacientes tuvieron un cociente TAV/TAS bajo, moderado y alto,

respectivamente. La edad, el sexo masculino, el nivel de triglicéridos y la cantidad total de tejido adiposo se correlacionaron de manera positiva con el incremento del cociente TAV/TAS. El TAS fue significativamente más bajo ($p < 0.001$) en el grupo con un cociente TAV/TAS alto, en comparación con el grupo con un cociente TAV/TAS bajo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el tipo de lesiones coronarias ni en las características de los procedimientos de revascularización realizados. La prevalencia de factores de riesgo fue significativamente más alta en el grupo con un cociente TAV/TAS alto.

La cohorte total fue seguida durante 1480 personas/años. Durante este período se registraron 109 EACG. La supervivencia libre de EACG se asoció significativamente con un cociente TAV/TAS bajo ($p = 0.01$). La tasa de incidencia de EACG fue de 52.6/1000, 60.6/1000 y 108.3/1000 personas/años para el grupo con un cociente TAV/TAS bajo, moderado y alto, respectivamente. En el análisis multivariado, un cociente TAV/TAS alto fue un factor de riesgo independiente para predecir la aparición de un EACG (HR: 2.72; intervalo de confianza del 95%: 1.04 a 7.09, $p = 0.04$) después de ajustar por diversos factores de confusión.

Discusión y conclusiones

El presente estudio mostró que el cociente TAV/TAS se asoció en forma independiente con la morbimortalidad cardíaca en pacientes sometidos a una ICP programada. Según los autores, este fue el primer estudio que mostró la relación entre el tipo de tejido adiposo y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Los resultados pueden ser útiles para determinar el grado de riesgo de los pacientes que requieren seguimiento después de una ICP electiva. El cociente TAV/TAS se asoció significativamente con otros factores cardiovasculares de riesgo. En el grupo con un cociente TAV/TAS alto se observó el aumento significativo de la incidencia de muerte por causa cardíaca, infarto de miocardio y procedimientos de revascularización de lesiones nuevas. Los resultados son coincidentes con los de estudios previos. La adiposidad visceral ha mostrado ser un factor predictivo de la presencia de calcio en las arterias coronarias, de la progresión de las placas ateroscleróticas del corazón y de las características de riesgo de las placas coronarias en pacientes con enfermedad coronaria conocida. Se estima que la aterosclerosis acelerada puede ser el mecanismo subyacente al aumento de la adiposidad visceral. El cociente TAV/TAS elevado fue un factor predictivo de EACG, aun después de ajustar por el valor absoluto de TAV, lo que sugiere que la composición cualitativa del tejido adiposo es la que determina el aumento del riesgo. En cambio, no se observó asociación entre el valor absoluto de TAV y la morbimortalidad cardiovascular, dato que contradice los hallazgos de los estudios poblacionales previos. Los autores estiman

que esto se debe a que las investigaciones previas incluyeron una población obesa en forma predominante y a que la composición adiposa puede afectar el riesgo cardiovascular en forma más marcada en las personas sin obesidad. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tuvo sobrepeso sin obesidad u obesidad leve, que sería un factor de protección para los pacientes con enfermedad coronaria (fenómeno denominado "paradoja de la obesidad"). El IMC no fue un factor de predicción en este estudio; así, este parámetro no puede discriminar adecuadamente la composición adiposa.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio: el 80% de los pacientes fue tratado con *stents* liberadores de fármacos y, según los investigadores, esto pudo haber influido en los resultados. El trabajo incluyó a un número relativamente pequeño de pacientes, provenientes de un solo centro y de origen exclusivamente asiático, lo que no permite generalizar las conclusiones. El ensayo midió solo la composición adiposa inicial y no evaluó los cambios en el tiempo. Se requieren más estudios para determinar la validez de los resultados y la relación de los riesgos y los beneficios para recomendar la exposición periódica programada a la radiación de una TAC.

En conclusión, el aumento en el cociente TAV/TAS fue un factor de riesgo independiente para la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152959

3 - Metanálisis sobre la Ansiedad como Factor de Riesgo para la Enfermedad Cardiovascular

Emdin C, Odutayo A, Hunn B y colaboradores

Oxford University, Oxford, Reino Unido

[*Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease*]

American Journal of Cardiology 118(4):511-519, Ago 2016

El presente estudio evaluó el papel de la ansiedad en la génesis de la enfermedad cardiovascular y analizó la posible relación de causalidad entre ambos trastornos.

En la actualidad se demostró la asociación entre la depresión y la angustia psicológica general con la enfermedad cardiovascular (ECV); sin embargo, la relación entre esta última y la ansiedad es menos clara. Si bien en estudios previos, realizados en poblaciones con ECV, se demostró la asociación entre la ansiedad y los resultados adversos, estos parecen deberse a que la ECV genera mayor ansiedad, lo que se denomina causalidad reversa. A su vez, según informó un

metanálisis previo, los trastornos de ansiedad se asocian con un riesgo 26% mayor de enfermedad coronaria. No obstante, los hallazgos de estos estudios fueron debatibles en lo que respecta a la asociación entre los trastornos de ansiedad y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC) o mortalidad por causa cardiovascular.


En el presente metanálisis se evaluó la asociación entre la ansiedad, la ECV y la mortalidad.

Métodos

Se incluyeron estudios de cohortes o de casos y controles, realizados en pacientes adultos con ansiedad o sin ésta, con un seguimiento mínimo de 3 meses. Tanto los síntomas de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias, el trastorno por estrés postraumático y la preocupación definieron la ansiedad. Fueron excluidos los estudios realizados en poblaciones específicas, en tanto que se incluyeron solamente los trabajos efectuados en la población general. La presencia de al menos una medición de riesgo relativo, que incluyó la mortalidad cardiovascular, los eventos cardiovasculares graves, el ACV, la enfermedad coronaria, la IC, la fibrilación auricular y la enfermedad renal crónica fue otro de los criterios de inclusión. No se aplicaron restricciones de idioma en la selección de artículos.

Se realizó una búsqueda en Medline y Embase con las siguientes palabras clave: *anxiety, posttraumatic stress disorder, tension, anxiety symptoms, anxiety disorder, panic, panic attacks, phobic anxiety, phobia* y *worry*. También se efectuó una revisión bibliográfica de los estudios incluidos. En primera instancia, 2 investigadores revisaron los resúmenes y excluyeron los trabajos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, 2 investigadores evaluaron los textos completos de los artículos elegibles. Mediante un formulario estandarizado se extrajo información sobre las características generales de los estudios, como la población, el número de participantes con ansiedad y sin ella, la duración del seguimiento, la edad promedio, el número de varones incluidos y la cantidad de participantes con ECV basal. Luego, los estudios se dividieron en las siguientes categorías: no ajustados, mínimamente ajustados o adecuadamente ajustados. Los primeros no se ajustaron para ningún factor potencial de confusión, por lo que fueron excluidos del análisis. Los segundos se ajustaron exclusivamente por la edad, por lo que fueron excluidos del análisis de sensibilidad, en tanto que los últimos se ajustaron por la edad, el sexo y al menos dos factores establecidos de riesgo cardiovascular: presión arterial, colesterol, tabaquismo, índice de masa corporal y diabetes. En los estudios que incluyeron múltiples categorías de ansiedad se utilizó el riesgo relativo de la categoría más grave. La *Newcastle-Ottawa Scale* se empleó para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

En el presente análisis se realizaron 5 estudios de sensibilidad: en el primero, los estudios fueron estratificados por el año de la evaluación inicial; en

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

el segundo, por la duración del seguimiento; en el tercero, por la edad promedio de los participantes; en el cuarto, por el tipo de ansiedad investigada y, en el último, los estudios se estratificaron por el nivel de ajuste para examinar si este atenuó la asociación entre la ansiedad y la ECV. Todos los análisis de sensibilidad se restringieron a enfermedad coronaria, mortalidad por causa cardiovascular y ACV, debido a que las otras evoluciones se informaron en menos de 5 estudios.

Resultados

En la búsqueda se identificaron 1804 estudios y 1564 fueron excluidos en la etapa de revisión de los resúmenes; posteriormente, se excluyeron 194 trabajos en la etapa de revisión del texto completo. Así, fueron incluidos en el metanálisis 46 estudios, que abarcaron 2 017 126 participantes; de ellos, 222 253 presentaron ansiedad. Once estudios estuvieron mínimamente ajustados, mientras que 35 fueron ajustados adecuadamente. La mayoría de los estudios presentó bajo riesgo de sesgo según la *Newcastle-Ottawa Scale*.

La asociación entre la ansiedad y la mortalidad por causa cardiovascular se evaluó en 8 estudios; en estos se observó que la ansiedad se asoció con un riesgo 41% mayor de mortalidad por causa cardiovascular. Los 28 estudios que examinaron la relación entre la ansiedad y la enfermedad coronaria demostraron que el riesgo también fue 41% mayor. Con respecto a la relación entre el ACV y la ansiedad, se determinó un riesgo 71% mayor. Por último, se observó un incremento del 31% en el riesgo de IC en pacientes con ansiedad.

Discusión

Según los resultados del presente metanálisis, la ansiedad se asocia con un riesgo 41% mayor de mortalidad por causa cardiovascular, con un riesgo 41% mayor de enfermedad coronaria, con un aumento del 71% en el riesgo de ACV y con un riesgo 35% mayor de IC.

Actualmente, existe vasta información que demuestra que la depresión es un factor de riesgo para ECV, situación informada en un metanálisis de 21 estudios prospectivos en los que la depresión se asoció con un riesgo 81% mayor de enfermedad coronaria. Los resultados del presente estudio sugirieron que, al igual que ante la presencia de depresión, la ansiedad debe considerarse un factor de riesgo para ECV.


En estudios previos se demostró que la ansiedad se asocia con enfermedad coronaria, situación ratificada por el presente trabajo. Un metanálisis previo que incluyó 20 estudios informó la asociación entre la ansiedad y la enfermedad coronaria incidental; la ansiedad se asoció con un riesgo 26% mayor. El presente metanálisis identificó 8 estudios adicionales con una asociación similar. Sin embargo, en el presente, también se observaron asociaciones fuertes entre la ansiedad y la mortalidad por causa cardiovascular, la IC y el ACV. De hecho, la asociación entre la ansiedad y el ACV fue más fuerte que la detectada entre la ansiedad y la enfermedad coronaria. El criterio de valoración compuesto por eventos cardiovasculares

graves demostró una asociación no significativa; esto pudo deberse a la falta de potencia. De forma similar, también es posible que la falta de asociación con la fibrilación auricular se deba a la falta de potencia.

Una de las fortalezas del presente análisis fue la inclusión de más estudios que los metanálisis previos; sin embargo, también tuvo limitaciones: en primer lugar, se observaron mayores niveles de heterogeneidad en todos los resultados. En segundo lugar, no se contó con información de los pacientes individuales, lo que hubiera permitido un ajuste consistente por potenciales factores de confusión. En tercer lugar, es más factible que los estudios que demostraron asociaciones positivas entre la ansiedad y la ECV hayan sido publicados.

Conclusión

Los autores concluyeron que, a pesar de la confirmación de la existencia de diversas vías biológicas por las cuales la ansiedad puede aumentar el riesgo de ECV, aún no está claro si la asociación informada es causal. No obstante, aun si la asociación no fuera causal, el riesgo elevado de ECV en pacientes con ansiedad plantea la necesidad de efectuar más estudios al respecto y de tomar medidas más agresivas para evitar la ECV en esta población.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152961

4 - Predictores de Eventos Cerebrovasculares Tempranos en Pacientes con Estenosis Aórtica Sometidos a un Implante de Válvula Aórtica Percutánea

Auffret V, Requeiro A, Rodes-Cabau J y colaboradores

Laval University, Québec, Canadá

[Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement]

Journal of the American College of Cardiology 68(7):673-684, Ago 2016

Este metanálisis identificó predictores de la aparición de accidente cerebrovascular temprano asociado con el implante percutáneo de una válvula aórtica.

El implante de una válvula aórtica percutánea (IVAP) es una estrategia útil en la actualidad para pacientes con estenosis aórtica considerados inoperables o de alto riesgo. Los resultados del estudio *Placement of AoRTic TraNscathetER-2* (PARTNER-2) indican una transición hacia el uso en pacientes de menor riesgo; sin embargo, las complicaciones relacionadas con el procedimiento son relevantes. El accidente cerebrovascular (ACV) es una de las complicaciones más graves, y se estima que se redujo en los últimos años, con cifras de entre el 2.5% y el 3%. Dado el advenimiento de potenciales dispositivos de protección cerebral y las dudas acerca del tratamiento antitrombótico luego del IVAP, es imperioso conocer factores que se asocian con la

aparición de eventos cerebrales precoces luego del implante. Por ello, los autores de este estudio realizaron una revisión sistemática y metanálisis para establecer predictores clínicos de la aparición de ACV en los primeros 30 días luego de un IVAP.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática utilizando la metodología *Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), con las palabras clave y términos Mesh apropiados, en las bases de datos convencionales, entre los años 2003 y 2015. Se seleccionaron estudios que habían evaluado predictores de ACV y describían el riesgo de cada factor. Se excluyeron publicaciones de poblaciones repetidas, y dos investigadores evaluaron la información en forma independiente. Dados los diferentes criterios utilizados en los ensayos clínicos, los autores decidieron establecer como criterios de valoración, en orden jerárquico, la tasa de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) a 30 días, el ACV a 30 días, el ACV de más de 30 días, el ACV o el AIT intrahospitalario, cualquier ACV intrahospitalario y el ACV intrahospitalario grave. Todos los resultados fueron reunidos para evaluar luego la tasa global de eventos cerebrales luego de un IVAP.

Se evaluaron 16 predictores en función de los datos de estudios previos: edad > 90 años, sexo masculino, obesidad, diabetes, fibrilación auricular (FA) previa, enfermedad coronaria (EC), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad vascular periférica (EVP), acceso no transfemoral (TF), válvulas autoexpandibles o expandibles con balón, fecha de incorporación (primera o segunda mitad de cada registro), necesidad de un IVAP dentro de otro IVAP, migración o embolización del IVAP, uso de terapia antiagregante plaquetaria simple o doble y aparición de FA nueva.

El análisis estadístico fue el convencional para metanálisis, y se utilizó el modelo de efectos aleatorios; se evaluó consistencia, heterogeneidad y sesgo de publicación, y se emplearon los programas STATA y RevMan de Cochrane.

Resultados

Sobre 4335 publicaciones registradas, 64 estudios fueron seleccionados por cumplir los criterios propuestos. De ellos, 28 se utilizaron para el análisis de predictores basales y 41 para los factores relacionados con el procedimiento. Tres de los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados. Los trabajos fueron publicados entre 2010 y 2015, y la cantidad de pacientes varió de menos de 100 a más de 10 000, con un seguimiento entre 1 y 48 meses. La mayoría utilizó los criterios *Valve Academic Research Consortium* (VARC) para definir los eventos. Sólo tres estudios tuvieron adjudicación de eventos por un neurólogo independiente.

La mediana de eventos cerebrovasculares fue del 4%. En total se analizaron más de 72 000 pacientes, y el 3.3% de ellos presentó un ACV. La edad promedio de la población fue de 78.6 años a 84.5 años en los

diferentes registros, con un porcentaje de individuos de sexo masculino del 47.6%. La prevalencia de ACV previo fue del 7% al 23%, y de FA previa, del 5.4% al 50.6%. Los accesos utilizados fueron: TF: 77%, subclavio: 3%, transapical: 18%, transaórtico: 1.5%. Las válvulas más utilizadas fueron autoexpandibles o expandibles con balón. El uso de IVAP dentro de IVAP fue del 2.8% y la mortalidad a corto plazo fue, en promedio, del 7.1%.

El sexo masculino se asoció con un menor riesgo de ACV (riesgo relativo [RR]: 0.82, $p = 0.02$), y la IRC fue predictor de ACV (RR: 1.29, $p = 0.01$), sin que se verificara una relación con otros factores clínicos. No se detectó sesgo de publicación, con una baja heterogeneidad entre los estudios.

No se observaron diferencias en función del tipo de válvula o de acceso. La inclusión de los pacientes en la primera mitad del tiempo de registro fue un predictor de ACV (RR: 1.55, $p < 0.01$), pero el principal predictor de ACV fue la aparición de FA nueva (RR: 1.85, $p < 0.01$). La posdilatación con balón presentó un incremento no significativo de ACV precoz ($p = 0.08$).

Discusión y conclusiones

Los autores refieren que éste es el primer estudio que establece predictores de ACV temprano luego de un IVAP. El sexo femenino, la IRC, el IVAP durante la primera mitad del tiempo de registro y la aparición de nueva FA fueron los 4 predictores de ACV en los primeros 30 días luego del IVAP.

En cuanto al sexo femenino, si bien en pacientes con estenosis aórtica las mujeres presentaban menos ACV, en este estudio se verificó mayor incidencia de esta complicación. Los autores lo atribuyen a que presentan un anillo aórtico y tracto de salida ventricular más pequeños, lo cual podría incrementar la interacción mecánica entre la válvula nativa y la válvula artificial durante el posicionamiento y el implante, los cuales representan los dos momentos de más potencial embólico de acuerdo con lo informado en estudios que utilizaban Doppler transcraneal.

Por otra parte, se considera que los pacientes con IRC presentan aterosclerosis avanzada. En investigaciones previas se había descrito que los pacientes con IRC presentan un incremento de la incidencia de ACV del 40% al 50%. La insuficiencia renal promueve inflamación, estrés oxidativo, estimulación simpática y de factores trombogénicos, disminución de la expresión de klotho y alteración del metabolismo fosfocálcico, además de la asociación con la aparición de FA (si bien no se encuentra ampliamente avalada la anticoagulación en pacientes con IRC).

Con respecto a los factores relacionados con el procedimiento, se destaca que ni el tipo de válvula ni el tipo de abordaje se asociaron con mayor incidencia de ACV. La curva de aprendizaje fue demostrada previamente en IVAP; en este metanálisis, los primeros procedimientos en cada estudio presentaron más ACV que luego de la mitad del registro. Con respecto a la posdilatación con balón, en este metanálisis presentó un

incremento no significativo, pero los autores destacan que en estudios previos se asoció con ACV muy precoz (< 7 días o en las primeras 24 h), por lo que el efecto al evaluarse a los 30 días pudo diluirse, lo que sugiere que se preste atención al riesgo de la posdilatación en la aparición de ACV inmediatos.

El principal predictor de ACV en este metanálisis fue la aparición de nueva FA luego del IVAP, la cual presenta una incidencia del 5% al 30%. Los autores sugieren la monitorización continua durante la hospitalización, y dado que no existen recomendaciones sólidas en las normativas, estos resultados, en concordancia con los de ensayos previos, instan a la utilización de anticoagulantes si se detectan episodios de FA, independientemente de su tiempo de duración.

Como limitaciones, se describe que las definiciones de ACV fueron variables entre los estudios y, por otro lado, puede haber falta de poder para detectar alguno de los determinantes por error tipo 2. La baja tasa de eventos no permitió realizar análisis covariados o de metarregresión.

En conclusión, este metanálisis identificó factores asociados con la aparición de ACV temprano luego de un IVAP (sexo femenino, IRC, momento de incorporación y FA nueva), y dichas variables podrían considerarse a la hora de seleccionar los pacientes que más se beneficiarían con el uso de dispositivos de protección de embolias o de antitrombóticos específicos. Como el IVAP se podría expandir hacia pacientes de menor riesgo, el ACV es un problema grave que debe continuar investigándose.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152965

5 - Perfil Lipídico Asociado con la Regresión de la Placa Coronaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Subanálisis del Ensayo PRECISE-IVUS

Tsujita K, Yamanaga K, Ogawa H y colaboradores

Kumamoto University, Kumamoto, Japón

[Lipid Profile Associated with Coronary Plaque Regression in Patients with Acute Coronary Syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS Trial]

Atherosclerosis 251:367-372, Ago 2016

La terapia hipolipemiente dual es una estrategia utilizada frecuentemente para disminuir el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular. Este estudio evaluó la asociación entre distintas estrategias hipolipemientes, el perfil lipídico y la regresión de la placa de ateroma.

En ensayos a gran escala sobre medidas secundarias de prevención se demostró que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, denominados estatinas, redujeron la tasa de eventos cardiovasculares (CV) y la concentración de las lipoproteínas aterogénicas en pacientes con enfermedad coronaria estable. También se verificó una correlación

positiva entre los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la incidencia de eventos CV. Además, con técnicas de ultrasonido intravascular (IVUS [*intravascular ultrasound*]) se observó que la terapia intensiva con estatinas puede detener la progresión de la aterosclerosis coronaria y conducir a la regresión de la enfermedad. Según se demostró en metanálisis previos, existe una fuerte relación entre los niveles de LDLc y la progresión o regresión de la aterosclerosis coronaria, en tanto que el grado de progresión/regresión de la placa se asocia significativamente con la tasa de eventos CV. Por lo tanto, las estatinas parecen eficaces en la reducción de los niveles de LDLc, dado que detienen la progresión de la placa y, eventualmente, reducen la incidencia de resultados CV adversos.

La combinación entre estatinas y ezetimibe, denominada terapia hipolipemiente dual (THD), es una estrategia intensiva para el tratamiento del nivel de lípidos en los pacientes con riesgo residual de eventos CV. En el estudio *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT), la administración conjunta de simvastatina y ezetimibe demostró menor incidencia de eventos CV en comparación con la monoterapia con simvastatina. Por su parte, el ensayo *Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound* (PRECISE-IVUS) informó los beneficios de la THD en la regresión de la placa coronaria. Según los investigadores, la intensidad del efecto hipolipemiente es diferente entre las estatinas y el ezetimibe, y aún no dilucidó si los beneficios clínicos de la THD se basan en mecanismos dependientes o independientes del LDLc.

En el presente estudio se utilizó la base de datos del PRECISE-IVUS para analizar la asociación entre el perfil lipídico y los predictores sistémicos con la regresión de la placa de ateroma.

Métodos

El PRECISE-IVUS fue un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, a simple ciego y multicéntrico, que evaluó el efecto del ezetimibe en combinación con atorvastatina en el volumen de la placa de ateroma, medida con técnicas de IVUS, en pacientes con enfermedad coronaria. El presente estudio es un análisis *post hoc* de este ensayo. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en dos grupos: uno recibió atorvastatina y el otro, atorvastatina más 10 mg de ezetimibe diarios. La dosis de atorvastatina se tituló en relación con el objetivo terapéutico, que fue alcanzar un nivel de LDLc menor de 70 mg/dl. A los 3, 6, 9 y 12 meses se realizaron estudios clínicos y de laboratorio. Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y aquellos con angina estable fueron incorporados simultáneamente. Ciento veintiséis de 246 pacientes conformaron la cohorte de SCA; de ellos, en 100 se efectuó una nueva imagen mediante técnicas de USIV luego de 9 a 12 meses de tratamiento. Se utilizó THD en 51 de estos pacientes, en tanto que

49 recibieron atorvastatina sola. El estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités institucionales de revisión. También, todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

Durante el período de estudio se evaluó el perfil lipídico, el glucémico y el inflamatorio y, luego de 9 a 12 meses de seguimiento, se realizó un USIV volumétrico serial para cuantificar la respuesta de la placa coronaria. El criterio principal de valoración del USIV fue el cambio absoluto en el porcentaje del volumen de la placa de ateroma (PVPA). También se compararon los perfiles lipídicos y glucémicos de los pacientes con regresión del PVPA y sin esta. Asimismo, se realizaron análisis univariados y multivariados de regresión, con el objetivo de explorar los potenciales predictores de la regresión de la placa.

Resultados

Los antecedentes clínicos y los valores de laboratorio al inicio fueron similares en ambos grupos de estudio, con la excepción de los niveles basales de campesterol, que fueron superiores en el grupo de atorvastatina/ezetimibe, en comparación con los niveles observados en el grupo tratado con monoterapia con estatinas. Los pacientes tratados con THD demostraron una reducción significativamente mayor en la concentración de LDLc (62 ± 16 mg/dl frente a 77 ± 20 mg/dl); además, la disminución fue más rápida, a pesar de las dosis menores utilizadas de atorvastatina en el grupo de tratamiento combinado (13.7 ± 4.9 mg/día frente a 20.0 ± 8.8 mg/día).

El presente análisis demostró que la regresión de la placa de ateroma fue mayor en el grupo tratado con THD, en comparación con los sujetos que recibieron solamente estatinas (-2.3% frente a -0.2%; cambio absoluto en el PVPA). Los participantes que presentaron regresión de la placa tuvieron una edad mayor, mostraron niveles séricos menores de colesterol total, LDLc y triglicéridos y reducciones mayores en el LDLc y en los marcadores de absorción del colesterol.

Discusión

El subanálisis del ensayo PRECISE-IVUS demostró que la regresión en la placa coronaria observada en los pacientes con SCA fue predominantemente consecuencia de los niveles menores de LDLc alcanzados, sin considerar la estrategia de reducción de lípidos.

Además de su efecto hipolipemiante, las estatinas ejercen efectos biológicos, denominados pleiotrópicos. La combinación de ezetimibe, un inhibidor de la absorción del colesterol, con la terapia con estatinas demostró beneficios clínicos en el ensayo IMPROVE-IT. La reducción en la tasa de eventos CV en pacientes tratados con THD, demostrada en el presente subanálisis, se condice con metanálisis previos, lo que sugiere que la tasa de reducción de eventos CV se debe a los efectos en la concentración del LDLc generados por la THD. También se verificó que la regresión de la placa coronaria fue afectada principalmente por el nivel

de LDLc alcanzado, más que por los marcadores de absorción del colesterol.

Las guías de 2013 de la *American Heart Association* y del *American College of Cardiology* señalaron que el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad CV es la terapia moderada o intensa con estatinas, en tanto que no recomendaban el uso de objetivos específicos para reducir los niveles de LDLc. Sin embargo, también referían que algunos pacientes pueden responder de manera insuficiente a la terapia con estatinas, por lo que en ellos se debe considerar el agregado de otro agente.

Según los autores, el presente estudio tuvo algunas limitaciones: por un lado, el tamaño pequeño de la muestra, que no alcanzó a tener poder suficiente para detectar predictores subyacentes, no revelados, para la regresión de la placa coronaria. Por otro lado, los hallazgos no eliminan la posibilidad de que los efectos pleiotrópicos de las estatinas contribuyan al beneficio clínico de estos agentes. Los investigadores señalan que deben realizarse ensayos prospectivos, a futuro, que enfatizan en los objetivos específicos del LDLc.

Conclusión

Los expertos concluyen que el mayor predictor de regresión de la placa coronaria es el nivel de LDLc alcanzado durante el seguimiento. También, mencionan que las estrategias intensivas para la reducción del LDLc, como la THD, pueden proporcionar beneficios adicionales. De esta forma, plantean que la THD con estatinas y ezetimibe es una estrategia terapéutica promisoriosa, principalmente en pacientes con SCA que no toleran o que responden de manera insuficiente a las estatinas.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/152960



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

AVISO

6 - Tratamiento del Síndrome Coronario Agudo y su Fisiopatología

Tong D, Wilson A, Layland J

International Journal of Cardiology 220:815-824, Oct 2016

En el año 2012, la enfermedad coronaria generó 7.4 millones de muertes, convirtiendo a las enfermedades cardiovasculares en la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. En las últimas 2 décadas, la mortalidad cardiovascular global tuvo un incremento del 40%, principalmente como consecuencia del crecimiento y el envejecimiento de la población y, a pesar de los avances en las terapias clínicas y en las intervenciones coronarias percutáneas (ICP), la mortalidad a largo plazo continúa siendo elevada.

El presente trabajo evaluó la fisiopatología de la aterogénesis, los ensayos recientes que desafían el paradigma de tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), los nuevos factores de riesgo y las terapias emergentes.

Actualmente, se considera a la aterosclerosis como un proceso inflamatorio crónico, que comienza con la desorganización de la integridad y la función de la barrera endotelial. Esta situación lleva a la acumulación y oxidación de lipoproteínas de baja densidad en la pared arterial y a la acumulación de monocitos circulantes en la íntima subendotelial, los cuales maduran a macrófagos. Estos últimos, mediante los receptores neutralizadores (*scavenger*), acumulan lípidos intracelulares, convirtiéndose en células espumosas. Posteriormente, los macrófagos entran en apoptosis formando un núcleo necrótico acelular, el cual es encapsulado por una capa fibrosa. La integridad de la capa fibrosa es interrumpida por acción de las metaloproteinasas de la matriz y por la inflamación, la cual genera un aumento en la degradación del colágeno. La ruptura de la capa fibrosa expone al núcleo necrótico a la sangre circulante y, en consecuencia, se activa la cascada de la coagulación, se activan y se agregan las plaquetas, lo que lleva a la formación de trombos.

Durante los últimos años, diversos estudios aleatorizados buscaron reducir la morbilidad y mortalidad aguda de los pacientes con SCA mediante el restablecimiento del flujo cardíaco coronario y la reperfusión del miocardio isquémico.

Estudios recientes demostraron que a pesar de no manifestarse estenosis significativa, las placas son las responsables de eventos futuros no anticipados. Por ejemplo, el estudio PROSPECT evaluó, mediante técnicas de ultrasonido intravascular, la relación entre las características de la placa aterosclerótica y los eventos cardiovasculares futuros.

Actualmente, las normativas de la *American College of Cardiology/American Heart Association* y de la *European Society of Cardiology* recomiendan, en

pacientes con infarto de miocardio con elevación de segmento ST (IAMEST), la ICP de la arteria infartada solamente en aquellos con enfermedad multivascular. Sin embargo, dos ensayos aleatorizados recientes sobre angioplastia preventiva desafían este paradigma. Por otro lado, en pacientes con infarto de miocardio sin elevación de segmento ST (IAMSEST), el beneficio de las ICP no fue caracterizado adecuadamente.

En pacientes con IAMEST, la revascularización guiada por la reserva de flujo coronario fraccional (FFR) es un tópico controvertido. Por un lado, un estudio a pequeña escala demostró que la revascularización mediante ICP guiada por FFR no disminuía la tasa de complicaciones cardiovasculares graves a 3 años, al compararla con la terapia clínica. Por otro, un subanálisis del estudio FAME, que incluyó a 328 pacientes con IAMSEST, demostró una reducción del 5.1% en los eventos adversos cardiovasculares graves en pacientes sometidos a una ICP guiada por FFR, al compararlos con quienes fueron sometidos a una ICP guiada por angiografía.

Una fina capa de tejido fibroso con infiltración de macrófagos y una gran acumulación de lípidos son las características patológicas de las placas vulnerables. Éstas son relevantes en la patogénesis de la progresión, así como en la predicción de su ruptura. La angiografía coronaria, a pesar de ser la estrategia de elección, no proporciona información sobre la composición de las placas.

Las características del núcleo de la placa, así como la dimensión de los vasos, pueden ser evaluadas mediante ultrasonido intravascular (*intravascular ultrasound* [IVUS]) convencional (escala de grises); sin embargo, esta estrategia se encuentra limitada por la subjetividad del observador. Para flanquear estas limitaciones, la IVUS de histología virtual utiliza un análisis de radiofrecuencia para diferenciar la composición de la placa utilizando diversos códigos de colores.

La espectrometría cercana al infrarrojo-IVUS permite la identificación y la evaluación morfológica de las placas ricas en lípidos, lo cual facilita su estratificación.

Por su parte, la tomografía de coherencia óptica demostró ser confiable y segura para la evaluación de la morfología de la lesión y, además, permite examinar características de la aterosclerosis *in vivo*.

Actualmente, no hay evidencia convincente de que las imágenes de la placa mejoren la predicción del riesgo y su evolución. Por otro lado, la presentación clínica de los eventos epicárdicos es heterogénea, e incluyen desde muerte súbita cardíaca hasta casos asintomáticos. La ruptura de la placa y su curación son, con frecuencia, clínicamente insidiosos pero llevan a un estrechamiento progresivo de la luz.

La disfunción endotelial es clave en la patogénesis del SCA. Si bien aún no se encuentra completamente dilucidado el mecanismo por el cual una placa estable

se convierte en vulnerable, se plantea que involucra componentes celulares de la placa y diversos procesos inflamatorios. La disfunción endotelial se asocia con una reducción en la producción de óxido nítrico, mediada principalmente por la inhibición de la transcripción del factor nuclear kappa B, la cual activa procesos inflamatorios, convierte a la placa en vulnerable y genera un ambiente vascular trombogénico.

La disfunción endotelial puede reflejar un medio vascular aterogénico, ser un marcador independiente de riesgo ateroesclerótico y un predictor de un pronóstico cardiovascular adverso.

La disfunción microvascular coronaria es frecuentemente considerada una consecuencia del SCA como resultado de la embolización distal de los restos ateroescleróticos, los que subsecuentemente causan oclusión mecánica de las arterias pequeñas intramiocárdicas y microinfartos.

La inflamación cumple un papel fundamental en todas las etapas de la aterogénesis. Numerosos estudios plantearon la correlación entre la circulación de mediadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva, la proteína sérica amiloide A, la interleuquina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), con la propensión a manifestar eventos isquémicos.

El sistema inmunitario modula el proceso inflamatorio de la aterogénesis y la presentación clínica del SCA. El papel de la inmunidad innata se demostró por la presencia de monocitos activados, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos en la circulación coronaria, así como en los sitios de placa vulnerable en pacientes con SCA.

Con respecto a los biomarcadores cardíacos, las pruebas tradicionales de troponina son útiles no sólo en el diagnóstico, sino también para pronosticar la evolución del SCA. La introducción de evaluaciones altamente sensitivas de troponina permiten la medición adecuada de concentraciones muy bajas de este marcador.

La terapia con estatinas demostró una reducción significativa en eventos cardiovasculares primarios y secundarios en un amplio espectro; sin embargo, el efecto sobre la estenosis fue moderado. Esta discrepancia llevó a la hipótesis de que la disminución de los valores de los lípidos altera las características cualitativas de la placa de ateroma, lo que limita la propensión de las placas a la ruptura. De hecho, las estatinas demostraron aumentar el espesor de la capa fibrosa y reducir el volumen de lípidos en la placa.

Por su parte, la efectividad de las terapias antiinflamatorias dirigidas se evaluó en diversos estudios a gran escala. El canakimumab, por ejemplo, es un anticuerpo monoclonal de IL-1beta que demostró reducir significativamente la inflamación, sin efectos importantes en el perfil lipídico. Por otro lado, los agentes dirigidos contra las vías del TNF-alfa e IL-6 se encuentran bajo investigación.

En pacientes con IAM se evaluaron diversas terapias inmunomoduladoras e inmunosupresivas, como la ciclosporina A intravenosa, la cual no demostró reducir

el tamaño del área infartada ni la evolución clínica al año.

En años recientes diversos estudios en animales demostraron un efecto protector de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Del mismo modo, en mujeres con enfermedad coronaria no obstructiva se observó una mejor función microvascular.

La inyección intracoronaria de células mononucleares análogas de la médula ósea humana, en pacientes con IAM, demostró disminuir el área infartada y mejorar la función contráctil del ventrículo izquierdo. Sin embargo, ensayos controlados con placebo subsecuentes, no pudieron confirmar esta observación.

La terapia dual antiagregante plaquetaria, según las guías actuales, debe continuarse por al menos 12 meses luego del SCA. No obstante, existe un dilema entre la reducción de los eventos isquémicos y el riesgo aumentado de sangrados.

Los autores concluyen que la patogénesis de los SCA involucra un complejo interjuego celular, molecular, inflamatorio e inmunológico. Mencionan también que el paradigma del abordaje del SCA está evolucionando rápidamente, como resultado de la mejor comprensión de la fisiopatología subyacente. Asimismo, plantean que estimar el riesgo individual de futuros eventos cardiovasculares basado en los factores de riesgo tradicionales de SCA y las herramientas actuales de predicción, a pesar de ser ampliamente utilizados en la práctica clínica, puede ser un desafío ya que frecuentemente carece de precisión suficiente. Por lo mencionado, la incorporación de nuevos factores de riesgo, como la morfología de la placa, los parámetros fisiológicos coronarios y los marcadores bioquímicos, pueden proporcionar una mejor estratificación del riesgo. Por último, los autores refieren que las aproximaciones farmacológicas emergentes ofrecen mejores opciones terapéuticas y preventivas para los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152957

7 - La Depresión Aumenta la Mortalidad en la Insuficiencia Cardíaca

Sokoreli L, De Vries J, Clark A y colaboradores

International Journal of Cardiology 220:202-207, Oct 2016

Diferentes manifestaciones de enfermedades psicosociales, especialmente la depresión y la ansiedad, son comunes entre los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC). La depresión se ha asociado con mayor prevalencia de internaciones y con mayor mortalidad en estos pacientes. Se sostiene que la mayoría de los individuos con ICC sufren en algún momento de depresión, a causa de su enfermedad, y un metanálisis reciente reveló que la depresión afecta al 20% de los pacientes con ICC. El riesgo agregado de muerte en los sujetos con ICC y depresión se calcula

en 1.5 veces, según una estimación derivada de 26 estudios. Sin embargo, no ha sido posible desentrañar satisfactoriamente si la depresión es un factor causal de la mala evolución, o si, por el contrario, refleja simplemente una ICC más grave o la presencia de enfermedades concurrentes más significativas.

El objetivo de los autores de este estudio fue evaluar la prevalencia de depresión y sus consecuencias en pacientes internados por empeoramiento de su ICC. Este objetivo se analizó en una cohorte prospectiva de sujetos, en la que se controlaron las covariables que reflejan la gravedad de la ICC y la presencia de enfermedades concurrentes.

El OPERA-HF es un estudio prospectivo de observación, actualmente en curso, que incorporó pacientes internados por agravamiento de una ICC, en un hospital de Gran Bretaña. El objetivo del estudio OPERA-HF es consolidar una visión integral del enfermo con ICC, su condición general y su comorbilidad, así como identificar factores de riesgo con capacidad de predecir la mortalidad y las reinternaciones hospitalarias por descompensaciones.

Los criterios de ingreso al estudio fueron: edad > 18 años, internación por empeoramiento de la ICC, tratamiento con diuréticos de asa y presencia de al menos uno de los siguientes criterios: fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$, dimensión de la aurícula izquierda > 4.0 cm o concentración plasmática de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) > 400 pg/ml (con ritmo sinusal) o > 1200 pg/ml (con fibrilación auricular). Fueron excluidos del ensayo los pacientes incapacitados para comprender el protocolo o para cumplir con las indicaciones, y aquellos incapaces de firmar el consentimiento informado o que no aceptaron hacerlo. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Los datos clínicos y los datos psicosociales fueron recogidos durante la internación y antes del alta hospitalaria. Se utilizó el *Charlson Comorbidity Index* (CCI) para evaluar la comorbilidad. Este índice otorga un puntaje sopesado (entre 1 y 6) a la presencia de diferentes enfermedades concurrentes.

La depresión fue evaluada por la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Esta escala consta de un cuestionario de 7 preguntas relacionadas con la depresión. Cada respuesta es calificada con 0 a 3, lo que brinda un puntaje total que va de 0 a 21. Un puntaje < 8 indica que no hay depresión; un puntaje entre 8 y 10 sugiere depresión leve; un puntaje mayor de 10 indica depresión de moderada a grave. Un total de 12 estudios, que reunieron 2109 pacientes, evaluaron la escala HADS y determinaron que el valor discriminatorio de 8 tenía una especificidad promedio de 0.79 y una sensibilidad promedio de 0.83 para el diagnóstico de depresión, cuando se la comparó con el método diagnóstico de referencia (DSM-III/IV o similar).

Todos los pacientes incorporados al estudio fueron seguidos después del alta hospitalaria. Para el presente estudio, la variable principal de interés fue la mortalidad por cualquier causa. En esta investigación se informan

las características de los pacientes que participaron en el protocolo entre 2012 y 2015. El seguimiento tuvo censura estadística de los datos a partir de 2015. Se utilizaron modelos de regresión del riesgo instantáneo (*hazard ratio* [HR]) proporcional de Cox para estimar la asociación entre depresión y mortalidad por cualquier causa. El análisis univariado se utilizó para evaluar la asociación entre las variables y el resultado, e incluyó los datos demográficos, la evaluación clínica, la ecocardiografía y el tratamiento. En el modelo multivariado, se utilizaron todas las variables con valor predictivo identificadas en el análisis univariado. Se usó el método de imputación múltiple para los datos faltantes. Los tiempos de supervivencia se utilizaron para construir una curva de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

Un total de 242 participantes completaron el cuestionario HADS. El 31% eran mujeres; la edad (mediana, rango intercuartílico) fue de 74 años (64 a 80). El índice CCI fue de 3 (2 a 5). El tiempo de seguimiento fue de 315 días (167 a 519) para todos los pacientes, y de 360 días (217 a 574) para los sobrevivientes. La tasa de mortalidad al año, estimada por la curva de Kaplan-Meier, fue del 15% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 10% a 20%).

La mediana del puntaje HADS entre los 242 pacientes fue de 6 (rango intercuartílico: 3 a 9); 153 sujetos no tuvieron depresión, 54 individuos tuvieron depresión leve y 35 pacientes tuvieron depresión moderada a grave. Los participantes con depresión moderada a grave tenían, en promedio, mayor deterioro de la función cardiovascular (clase de la *New York Heart Association* [NYHA] más alta), mayor porcentaje de ritmo sinusal y tomaban mayor cantidad de medicación para la ICC.

La tasa no ajustada de mortalidad por todas las causas fue casi 5 veces mayor entre los pacientes con depresión moderada a grave, en comparación con aquellos sin depresión (HR = 4.9; IC 95%: 2.3 a 10.2, $p < 0.001$). La mayor edad, la mayor concentración de NT-proBNP, la presencia de clase NYHA IV en los 7 días previos a la internación, el puntaje CCI aumentado, el uso de un antagonista de los receptores mineralocorticoideos, el uso de un bloqueante beta y el uso de diuréticos estuvieron asociados con mayor mortalidad. Después de ajustar la tasa de mortalidad por estas variables en el análisis multivariado, la depresión moderada a grave continuó como un factor predictivo significativo de mortalidad por cualquier causa (HR = 3.0; IC 95%: 1.3 a 7.0, $p < 0.05$), junto con el valor de NT-proBNP (HR = 1.7; IC 95%: 1.0 a 4.6, $p < 0.05$) y la presencia de clase funcional NYHA IV (HR = 1.2; IC 95%: 1.0 a 4.6, $p < 0.1$).

El estudio encontró que la presencia de depresión moderada a grave entre los pacientes internados por agravamiento de una ICC es un factor fuertemente predictivo de mortalidad después del alta hospitalaria, aun después de haber efectuado las correcciones para los potenciales factores de confusión. Este hallazgo es coincidente con estudios previos que informaron que la

depresión predecía la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. El estudio actual sugiere que la relación es mayor entre los pacientes internados por agravamiento de su ICC.

Si la asociación entre depresión y mortalidad tiene una relación causal es un tema aún debatido. El pesimismo y la depresión pueden tener efectos biológicos que afecten en forma negativa el pronóstico vital. Por otro lado, la depresión lleva a reducir el cumplimiento de las indicaciones terapéuticas y la observancia de un estilo de vida saludable. Los profesionales de la salud podrían, inconscientemente, descuidar la actitud de atención sobre los pacientes deprimidos. Los autores reconocen, sin embargo, que el estudio pudo no haber identificado alguna variable clave, como el hecho que los pacientes pueden estar deprimidos, no solamente porque se sienten mal, sino porque realmente su situación clínica ha empeorado. Queda además por resolver si el reconocimiento precoz de la depresión y su eventual tratamiento pueden modificar el pronóstico de los pacientes. Los estudios controlados con uso de antidepresivos en pacientes con ICC no han sido promisorios. Los autores sugieren una reevaluación psicológica periódica, luego de ajustar el tratamiento médico de la enfermedad de base.

La depresión leve no se asoció con mayor mortalidad. Esto podría reflejar que algunas preguntas del cuestionario HADS evalúan, en realidad, incapacidades funcionales debidas a la enfermedad, más que depresión. No está claro si los cuestionarios relativamente complejos son superiores a las preguntas directas, simples e intuitivas del médico para el diagnóstico de depresión. Los autores reconocen también que entre las limitaciones de su estudio se encuentra el número reducido de pacientes, el número escaso de eventos adversos, la utilización de una herramienta para el diagnóstico de depresión con limitaciones intrínsecas y la aplicación de esta herramienta en una sola oportunidad.

En conclusión, la depresión moderada o grave se asoció fuertemente con mayor mortalidad dentro del año posterior a una internación por ICC. La correlación es independiente de la gravedad de la ICC y de las enfermedades concomitantes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/152958

8 - Albuminuria como Predictor de Eventos Cardiovasculares luego de un Síndrome Coronario Agudo

Akerblom A, Clare R, Tricoci P y colaboradores

American Heart Journal 178:1-8, Ago 2016

La función renal deteriorada es un predictor independiente de mortalidad y morbilidad. La excreción urinaria de albúmina, o albuminuria, también se asocia con eventos cardiovasculares (CV) y refleja disfunción

endotelial con aumento en la permeabilidad glomerular. La albúmina y la disminución en la tasa de filtrado glomerular (TFG) se complementan, y el diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC) se basa en la presencia de ambos o alguno de ellos.

La albuminuria demostró ser un parámetro útil en pacientes sin enfermedad CV manifiesta, pero se desconoce si aporta un poder predictivo incremental por sobre la TFG en pacientes de alto riesgo que ya presentaron un síndrome coronario agudo (SCA). En dichos sujetos existen diversos elementos confundidores, como la diabetes, la dislipemia, la obesidad y la nefropatía inducida por agentes de contraste iodados.

El estudio TRACER fue un ensayo clínico aleatorizado, en fase III, que comparó el agregado de vorapaxar o placebo en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCAEST). Este subanálisis tuvo como objetivo evaluar el valor pronóstico de la albuminuria en la mortalidad, la morbilidad, los sangrados y la insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes de alto riesgo con SCA.

Se aleatorizaron 12 944 pacientes con SCAEST a recibir vorapaxar (carga de 40 mg y luego 2.5 mg diarios) o placebo, por sobre el tratamiento convencional. Los participantes fueron incluidos en las primeras 24 h de presentación del cuadro, y debían tener elevación de los niveles de troponina o creatina quinasa (CKMB), depresión del segmento ST o supradesnivel transitorio, y se agregaba un factor de riesgo adicional como edad > 55 años, infarto previo, angioplastia o derivación del injerto coronario previo, diabetes o enfermedad vascular periférica. El seguimiento fue a un año.

Las determinaciones de creatinina se realizaron en los laboratorios locales; la evaluación de la TFG se efectuó con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), que presenta una mejor precisión en la estimación del riesgo CV que las fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y *Cockcroft-Gault*. La albuminuria se evaluó en la primera micción luego de la aleatorización, con kits convencionales, y fue clasificada como: negativa o trazas < 30 mg/dl, 30-99 mg/dl, 100-299 mg/dl, 300-1000 mg/dl o > 1000 mg/dl. Luego se reestratificó en normal = no, trazas = < 30 mg/dl, microalbuminuria = 30 a 300 mg/dl y macroalbuminuria ≥ 300 mg/dl.

La hipótesis de los autores fue que la albuminuria sería un predictor independiente de eventos CV, muerte CV, muerte CV e infarto combinados, mortalidad total y sangrados moderados a graves (de acuerdo con los criterios GUSTO) no relacionados con la cirugía cardíaca. Se seleccionó la muerte CV y el combinado de muerte CV e infarto dada su fisiopatología similar, y no se incluyó el accidente cerebrovascular debido a su heterogeneidad. La muerte y el combinado de muerte CV e infarto fue el criterio principal de valoración predefinido en el estudio TRACER y fue adjudicado en forma ciega por un comité de eventos

clínicos. Un porcentaje considerable de pacientes tuvo un seguimiento hasta 2 años, por lo que se seleccionó dicho valor de corte para elaborar los análisis mediante curvas de Kaplan-Meier. El poder predictivo de la albuminuria en la aparición de IRA se evaluó mediante muestras de creatinina entre los días 2 y 7 luego de la angiografía coronaria, y se utilizó el criterio *Acute Kidney Injury Network* (KDIGO).

Se realizaron tres modelos de riesgo proporcional de Cox para evaluar los niveles de albuminuria; el primero ajustado al tratamiento (vorapaxar o placebo), el segundo con diversas variables clínicas y resultados de estudios complementarios incluidos en el análisis multivariado, y el tercero con el agregado de la TFG mediante CKD-EPI. En un análisis ulterior se evaluó el poder de discriminación incremental de la albuminuria en los modelos ajustados de Cox de muerte CV, muerte CV o infarto, y la mortalidad total, con el índice de reclasificación neta, e integrado en el índice de discriminación además del estadístico C. Dado el bajo número de casos de IRA, los autores refieren que tuvieron que reajustar el modelo multivariado sólo a las variables de interés clínico, como la TFG basal, la diabetes, el nivel Killip > 2, la presión sistólica y el nivel de hemoglobina. Los análisis se realizaron en el *Duke Clinical Research Institute* de Durham, Carolina del Norte (EE.UU.), con el programa SAS y un nivel de significación de 0.05.

Se obtuvieron muestras de albuminuria de 9736 pacientes sobre 12 944 totales (75% de los participantes incluidos en el TRACER), pero los datos completos de albuminuria, características basales y TFG fueron del 73%. La prevalencia de microalbuminuria fue 9.6% y de macroalbuminuria, 5.8%, mientras que la gran mayoría de los casos tuvieron trazas o valores negativos de albuminuria. Las comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, ACV previo e infarto fueron más frecuentes a medida que aumentaba la albuminuria.

Se observó una correlación entre la albuminuria y los eventos CV evaluados. Se observaron 79 casos de IRA.

En el modelo ajustado a todas las características basales, incluida la TFG, la albuminuria permaneció como un predictor independiente de muerte CV y del combinado de muerte CV e infarto. El poder de discriminación de la albuminuria se incrementó al asociar la TFG, y alcanzó un índice C de 0.805. El nivel de reclasificación de la albuminuria o de la TFG no fue significativo.

En el modelo no ajustado, la albuminuria se asoció con sangrados, pero al incluir el modelo de regresión logística múltiple se perdió dicha correlación. Por otro lado, la macroalbuminuria se vinculó con el riesgo de IRA, incluso en el modelo ajustado.

Tanto la albuminuria como la TFG fueron descritas previamente como predictores de eventos CV. La evaluación de los niveles de creatinina es una práctica rutinaria en diversas enfermedades agudas o crónicas; sin embargo, la proteinuria y la albuminuria no son tenidas en cuenta de manera similar y no se evalúan en pacientes hospitalizados habitualmente. La creatinina puede verse alterada por diversos confundidores como la dieta, el uso de medicamentos, la masa muscular, la composición corporal y los polimorfismos genéticos. Por ello, diversas ecuaciones de la TFG pueden ser más útiles; en este sentido, la fórmula CKD-EPI demostró ser la más certera y validada. Sin embargo, ninguna de ellas puede ajustarse por situaciones clínicas cambiantes, con incrementos no muy rápidos de los valores de creatinina ante un daño renal agudo.

Por otro lado, el nivel de albuminuria puede verse modificado por el pH, el tamaño corporal, la posición de la toma de la muestra, la presencia de fiebre, así como por variaciones diarias. En pacientes con SCA, algunos autores refieren que los niveles de albuminuria son mayores durante el primer día por la mayor permeabilidad endotelial. A pesar de estas limitaciones, se destaca el papel de diversos marcadores renales en sujetos con SCA.

Los autores indican que como la albuminuria y la elevación de la creatinina presentan fisiopatologías diferentes, se podrían reconocer diferentes facetas de la enfermedad renal y el perfil de riesgo, pudiendo demostrar que la albuminuria se asoció con todos los criterios de valoración propuestos, pero no agregó un valor incremental a la predicción del riesgo CV a futuro por sobre los factores de riesgo tradicionales evaluados y la TFG.

Como limitaciones, se destaca que no todos los pacientes incluidos en el estudio remitieron muestras de albuminuria, que se desconocía si los participantes presentaban nefropatías primarias, el tiempo variable entre la aleatorización y la toma de la muestra de albuminuria, y la evaluación semicuantitativa y categórica. Tampoco se contó con información acerca de la IRA, el tipo de agente de contraste utilizado; además, el bajo número de sujetos con IRA no permitió realizar análisis multivariados.

En conclusión, este subestudio de una gran cohorte de pacientes que cursaron un SCASEST demostró que la presencia de albuminuria, detectada con una tira reactiva antes de la angiografía coronaria, se asoció con incremento del riesgo de muerte CV o del combinado de muerte CV e infarto, además de mortalidad total e IRA. Sin embargo, luego del análisis multivariado ajustado a parámetros clínicos y a la TFG, la albuminuria se estableció como predictor independiente de muerte total y no de muerte CV o infarto, por lo que se lo podría considerar un biomarcador útil en pacientes con SCA.

9 - Comparación del Ecocardiograma y la Resonancia Cardíaca para Evaluar la Función del Ventrículo Derecho

Hamilton-Craig C, Stedman K, Burstow A y colaboradores

IJC Heart & Vasculture 12:38-44, Jun 2016

La función sistólica del ventrículo derecho (VD) tiene consecuencias pronósticas en la terapéutica de diversas afecciones cardíacas como las cardiopatías congénitas, las miocardiopatías primarias, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades valvulares, así como en la hipertensión pulmonar. La evaluación precisa de dicha cavidad es fundamental para tomar decisiones clínicas. Se han evaluado diversos parámetros ecocardiográficos, pero cada uno tiene limitaciones. Uno de los problemas es la estructura de tipo trabecular; por otro lado, su posición cercana al esternón provoca una variación en función de los ejes evaluados.

En la actualidad, el método más accesible y económico para evaluar el VD es el ecocardiograma transtorácico (ETT). El objetivo de los autores fue evaluar diversos parámetros de la función del VD en pacientes de una cohorte, y compararlos con los resultados de la resonancia magnética cardíaca (RMC), para determinar los parámetros más precisos ecocardiográficos y su valor de corte.

Se evaluaron 92 individuos en forma prospectiva. El grupo 1 consistía de 46 sujetos utilizados como grupo control, con edades similares a los del grupo 2. El grupo 2 incorporó 46 pacientes a los que se les solicitó una RMC para evaluación del VD, la mayoría de ellos por cardiopatías congénitas como tetralogía de Fallot, anomalía de Ebstein, displasia del VD, hipertensión pulmonar y defectos septales; de ellos, el 29% presentaba hipertensión pulmonar por ETT (presión sistólica del VD > 40 mm Hg) y el 38% presentaban insuficiencia tricuspídea (IT) moderada a grave (2/4 o más). Se excluyó un sujeto por presentar un dispositivo implantable cardíaco no compatible con el resonador.

Las imágenes de RMC se realizaron con un equipo de 1.5 Tesla. El análisis cuantitativo del VD que incluía el volumen de fin de diástole, de sístole y la fracción de eyección (FE) se evaluaron en el eje corto modificado, el cual presentó mejor precisión y reproducción de acuerdo con estudios previos.

El análisis ecocardiográfico se realizó el mismo día de la RMC con un equipo iE33. Se utilizaron las técnicas de modo M, bidimensional, Doppler pulsado, Doppler continuo, Doppler tisular (DTI) y Doppler tridimensional, desde la vista de cuatro cámaras. Los parámetros cuantitativos fueron los indicados por las normativas de la *American Society of Echocardiography*. Se evaluaron el cambio en el área fraccional (RVFAC), el índice de desempeño miocárdico con Doppler espectral (RVMPI), el RVMPI con DTI (RVMPI-DTI), la velocidad pico miocárdica con DTI (RVSm), la excursión del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), la deformación y el cociente de deformación (SR, *strain rate*), el SR con DTI, el SR con la técnica *speckle tracking* y la FE tridimensional del VD. Las imágenes tridimensionales se obtuvieron desde la

vista apical de 4 cámaras con el paciente en decúbito lateral izquierdo.

El análisis estadístico comparativo entre los valores de ETT y de RMC se realizó con la prueba no paramétrica tau de Kendall. Además, se efectuaron análisis de regresión lineal, análisis de Bland-Altman (para evaluar concordancia), pruebas de McNemar y de *chi* al cuadrado y coeficientes de correlación. Con el abordaje modificado de Bonferroni, para evitar el error tipo 1 en 18 evaluaciones, se requería un valor de $p < 0.01$ para considerarse significativo. Las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) se aplicaron para valorar el poder predictivo de los parámetros ecocardiográficos sobre la RMC en la evaluación de la función sistólica del VD.

No se hallaron diferencias en las edades de los pacientes entre los grupos 1 y 2. Sólo 4 parámetros de los 18 tuvieron una correlación con los valores por RMC: La FE tridimensional, el RVFAC, la RVSm y la TAPSE (todos $p < 0.01$). La variabilidad intraobservador e interobservador fue mínima.

Las FE del VD normal por ETT es del $67\% \pm 8\%$, y por RMC es del 49% al 72%. Los cuatro parámetros que tuvieron correlación con la FE del VD fueron RVFAC, RVMPI, TAPSE y FE tridimensional, los cuales presentaron un gran poder predictivo en el análisis mediante las curvas ROC. El RVMPI no tuvo una correlación relevante (área bajo de curva ROC 0.60; $p = 0.18$). Con los datos de dichas curvas se establecieron los valores de corte de la función anormal del VD. Las pruebas de regresión lineal demostraron una gran concordancia, con una mínima discrepancia del 8%. La correlación con la tau de Kendall demostró que los volúmenes por RMC fueron mayores que los calculados por ETT ($p < 0.05$). En el análisis de regresión logística multivariado, la deformación del VD, el RVFAC, el RVMPI, la TAPSE y la FE tridimensional tuvieron una buena correlación y poder de discriminación.

Se evaluaron múltiples parámetros ecocardiográficos en una cohorte utilizando un grupo control y en forma simultánea ETT y RMC. Los autores comentan que éste es el primer estudio que evalúa todos los parámetros del VD con las dos técnicas en una única cohorte, y destaca que la evaluación tridimensional del VD fue técnicamente buena, con muy baja alteración interobservador e intraobservador. El análisis de las curvas ROC demostró que los parámetros con mejor poder de predicción fueron RVFAC, RVMPI, TAPSE, deformación y FE tridimensional. Dichos parámetros pueden ser útiles para discriminar un VD con función normal o anormal.

Para el RVFAC, el valor de corte óptimo de discriminación en este estudio fue del 36%, similar a lo verificado en trabajos previos. La TAPSE habitualmente se define como normal entre 1.37 y 2.96 cm; en esta investigación el valor de corte de mejor correlación fue mayor o igual a 1.5 cm. El índice de desempeño miocárdico no se encuentra afectado por la frecuencia cardíaca ni por la morfología no geométrica del VD y, además, evalúa en forma global las funciones sistólicas

y diastólica del VD. El valor normal es 0.28 ± 0.04 (RVMPI), mientras que el RVMPI-DTI es de 0.41 ± 0.06 . En este estudio, los valores de corte fueron RVMPI < 0.37 y RVMPI-DTI < 0.51 . En el análisis combinado, sólo el RVMPI tuvo un poder de discriminación bueno (el área bajo la curva ROC del RVMPI-DTI tuvo un valor de $p = 0.18$). Por su parte, una RVSm del VD por DTI < 1.5 cm/s predice una FE del VD $< 45\%$; este es el valor que se utilizó en este estudio pero no tuvo una buena correlación con la RMC. Los autores refieren que evalúa sólo un sector y no puede discriminar entre la contractilidad activa y el movimiento pasivo del ventrículo. La deformación tisular del VD tuvo una buena correlación usando 3, 4 o 7 segmentos, pero su poder predictivo fue menor que el RVFAC y la FE tridimensional. La FE tridimensional tuvo una correlación importante con la resonancia, y el valor de corte utilizado fue mayor o igual al 50%. Los volúmenes fueron mayores en la resonancia.

Con respecto a las limitaciones de este estudio, el análisis de la deformación miocárdica se realizó utilizando equipos disponibles comercialmente pero no programados para evaluar el VD. Los pacientes con disfunción del VD presentaban etiologías muy heterogéneas.

Como conclusión, en la presente investigación de verificó que la FE tridimensional, el cambio del área fraccional RVFAC, la TAPSE y el RVMPI con Doppler espectral fueron los parámetros ecocardiográficos más relevantes, por lo que sería apropiado aplicarlos a la práctica rutinaria ecocardiográfica para evaluar la función ventricular derecha. Los valores propuestos son FE tridimensional del 50% o más, RVFAC del 36% o más, TAPSE de 15 mm o más y RVMPI menor de 0.37.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152964

10- Presión Arterial en la Estenosis Asintomática de la Válvula Aórtica

Nielsen O, Sajadieh A, Wachtell K y colaboradores

Circulation 134(6):455-468, Ago 2016

En pacientes con estenosis de la válvula aórtica (EVA) es frecuente observar hipertensión arterial (HTA), fenómeno que se relaciona con la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) que progresa, y mayor morbimortalidad cardiovascular. Si bien la modificación de los factores de riesgo puede disminuir la aterosclerosis, la reducción de los niveles de colesterol mediante estatinas no afecta la progresión de la EVA.

La HTA es un factor de riesgo modificable en sujetos con EVA asintomática, y provoca mayor carga sobre el VI y modificaciones en su estructura, disfunción sistólica y diastólica y disnea, de manera independiente de la gravedad de la estenosis. En individuos con EVA se recomienda buscar la normalización de la presión arterial (PA), pero niveles demasiado bajos de este

parámetro podrían ser perjudiciales. No existen por el momento recomendaciones sobre los valores ideales de PA en pacientes con EVA asintomática, por lo que el objetivo del presente estudio fue identificar estos niveles.

Se realizó un análisis de información obtenida en el estudio SEAS, ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, en el que se evaluó si la combinación de simvastatina y el ezetimibe se asociaba con menor necesidad de reemplazo de la válvula aórtica y menor morbimortalidad en 1873 sujetos de 45 a 85 años con EVA leve a moderada asintomática, en comparación con placebo. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o aterosclerosis. En el presente estudio se evaluó la correlación entre la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) con la mortalidad por todas las causas y otros resultados durante el seguimiento prospectivo de pacientes con EVA leve a moderada sin síntomas. Se constataron mediciones adecuadas de la velocidad aórtica máxima y la PA en 1767 individuos, que fueron incluidos en este análisis. Se midió la PA al inicio del ensayo, tras 8 y 24 semanas y luego dos veces por año; se solicitó a los individuos que hubieran ayunado por al menos 12 horas y que descansaran por 5 minutos antes de la determinación de la PA, realizada en posición sentada, y se realizaron 3 mediciones. Se tomó como valor de PA de cada participante el promedio de todas las mediciones realizadas durante la investigación. Se realizaron ecocardiogramas transtorácicos y se calculó el área de la válvula aórtica, las dimensiones del VI, el grosor de la pared y la presencia de hipertrofia mediante métodos estandarizados. Se consideró que había EVA leve si la velocidad aórtica máxima era < 3.0 m/s, y moderada si ésta era ≥ 3.0 m/s. Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan-Meier, el de Cox, el de Anderson-Gill y el de Kruskal-Wallis, y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

En todos los pacientes había mediciones basales de la PA, y en el 92%, 90%, 88% y 84% de ellos había registros tras 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente. En promedio, la PAS se redujo en 4 mm Hg y la PAD, en 3 mm Hg, durante estos cuatro años. Al finalizar el estudio faltaba más del 90% de las mediciones de la PA, por lo que se tomó el promedio acumulado de los cuatro años previos. La proporción de mujeres en cada rango de PA fue mayor a mayor PAS, la mayor edad se asoció con mayor PAS y menor PAD, mientras que la presión del pulso se relacionó con la PAS. En la mitad de los pacientes se constató el antecedente de HTA, pero sólo se observó este antecedente en el 13% de aquellos con PAS < 120 mm Hg. La PAS baja no se asoció con peor perfil de riesgo debido a que los pacientes eran más jóvenes, tenían menor hipertrofia del VI y recibían menos diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina. No se observó diferencia entre las distintas categorías de PA en cuanto a la velocidad aórtica máxima.

Tras una mediana de seguimiento de 4.3 años, 188 individuos habían fallecido y 504 se habían sometido

a reemplazo de la válvula aórtica; 148 murieron antes de este procedimiento, 17 dentro de los 30 días posteriores a la intervención y 23 luego del primer mes. Se identificaron 95 muertes de causa cardiovascular, 66 accidentes cerebrovasculares (ACV), 38 infartos de miocardio y 80 eventos de insuficiencia cardíaca. La PA normal a levemente alta (entre 120 y 159 mm Hg para la PAS y 70 a 89 mm Hg para la PAD) se asoció con menor incidencia de todos los resultados, excepto por la de ACV, que fue menor en la menor categoría de PA. En los distintos grupos según la presión de pulso, la incidencia de estos resultados fue similar. El riesgo de muerte, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de PA de 130/80 mm Hg, mientras que el de ACV aumentó exponencialmente en sujetos con PA > 130/80 mm Hg. La PAD baja se relacionó con muy bajo riesgo de ACV pero mayor riesgo de infarto e insuficiencia cardíaca, y si bien el reemplazo de válvula no se correlacionó fuertemente con la PA, el riesgo fue mayor a mayor PAD y menor presión de pulso. Al tomar como valores de referencia la PAS de 120 a 139 mm Hg, la PAD de 70 a 79 mm Hg y la presión de pulso de 60 a 69 mm Hg (asociadas con la menor tasa de eventos), la mortalidad por todas las causas se correlacionó con valores de PAS < 120 mm Hg, PAD \geq 90 mm Hg y presión de pulso < 50 mm Hg, tras ajustar los resultados por sexo, edad, antecedente de HTA, hipertrofia del VI y gravedad de la EVA. Los niveles mayores de PAD se relacionaron en forma congruente con cada resultado, mientras que los valores bajos de PAD se asociaron con insuficiencia cardíaca. La PAS baja, pero no la alta, se relacionó con mayor riesgo de muerte e infarto de miocardio.

En el análisis de la PA como una covariable que fluctúa en el tiempo, la PAS baja se relacionó con mayor tasa de eventos adversos, en comparación con la PA alta. Los niveles de PAS < 130 mm Hg se asociaron significativamente con la mortalidad por todas las causas y el reemplazo de la válvula aórtica, mientras que la PAD alta o baja no se relacionó con peores resultados. La correlación entre la PAS y el riesgo de ACV fue más lineal que las otras asociaciones. Los valores de PAS de entre 130 y 139 mm Hg se asociarían con mejor supervivencia cuando los valores de PA fueron de 60 a 90 mm Hg, mientras que el *hazard ratio* (HR) de mortalidad fue de 1.7 para la PAS \geq 160 mm Hg ($p = 0.033$), de 1.6 cuando ésta es de 120 a 129 mm Hg ($p = 0.039$) y de 1.6 cuando es < 120 mm Hg ($p = 0.047$), tras ajustar los resultados por la variación en la PAD y la edad. La PAS de 140 a 159 mm Hg no se asoció con una supervivencia significativamente peor ($p = 0.167$). Al analizar por separado los individuos con EVA leve y aquellos con cuadros moderados (con ajuste por edad y sexo), se observó que en los primeros la mayor PAD se asociaba con todos los resultados excepto el reemplazo valvular, mientras que en los segundos, la menor PAD se relacionó con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas e insuficiencia cardíaca; en ambos grupos, la PAS baja fue un factor de riesgo, y en aquellos con formas

leves, pero no los sujetos con EVA moderada, la PAS alta se asoció con mayor riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular. No se observó una relación fuerte entre la presión de pulso y los resultados, pero en individuos con valores < 50 mm Hg y EVA leve el riesgo de mortalidad por todas las causas fue mayor. En otros análisis de subgrupos se halló que en pacientes \geq 75 años con antecedente de HTA y PAD \geq 90 mm Hg, la supervivencia era menor (HR 3.5, IC 95%: 1.5 a 7.8, $p = 0.003$), así como en sujetos \geq 75 años sin este antecedente pero con PAS < 120 mm Hg (HR 6.0, IC 95%: 2.1 a 16.8, $p = 0.001$) y en individuos < 75 años con antecedente de HTA y PAS < 120 mmHg (HR 5.3, IC 95%: 1.8 a 15.8, $p = 0.003$) o PAS \geq 160 mm Hg (HR 2.3, IC 95%: 1.1 a 5.0, $p = 0.033$). El uso de medicación antihipertensiva no modificó considerablemente estos resultados.

El promedio de PAD \geq 90 mm Hg se asoció con significativamente con mayor riesgo de eventos adversos, y tanto la PAS como la PAD bajas fueron perjudiciales. La EVA leve se asoció con mayor riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular en presencia de PAS alta, por lo que los niveles ideales de PA serían de 130 a 139 mm Hg y de 70 a 90 mm Hg (PAS y PAD, respectivamente). Previamente se había informado que en sujetos con EVA asintomática la HTA se asociaba con mayor riesgo de remodelación concéntrica y mortalidad. No se observó relación entre el riesgo y el antecedente de HTA o el consumo de antihipertensivos. La PAD baja en sujetos con EVA moderada se relacionó con la mortalidad por todas las causas y la insuficiencia cardíaca, probablemente por la menor presión de perfusión miocárdica asociada. Se desconoce la causa precisa por la que la PAS baja se vincula con peores resultados. Los autores concluyen que en individuos con EVA asintomática el objetivo de PAD debería ser de 80 mm Hg, con una PAS de 130 a 139 mm Hg, y que se debe evaluar cuidadosamente a sujetos con PA < 120/70 mm Hg dado que el pronóstico sería peor.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153004



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2016) 28

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siic.salud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P. Localidad Países Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....

Firma

.....

Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Hipertrofia miocárdica por sobrecarga...	• Dr. H. Cingolani, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, La Plata, Argentina
1	Tratamiento Médico de la Angina Estable...	• Dr. A. J. Manolis. Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Grecia
2	Impacto de la Composición del Tejido Adiposo...	• Dr. A. Kunimura. Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japón
3	Metanálisis sobre la Ansiedad como Factor...	• Dr. C. A. Emdin. Nuffield Department of Population Health, St John’s College, University of Oxford, Oxford, Reino Unido
4	Predictores de Eventos Cerebrovasculares...	• Dr. J. Rodes-Cabau. Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Québec, Canadá
5	Perfil Lipídico Asociado con la Regresión...	• Dr. K. Tsujita. Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japón
6	Tratamiento del Síndrome Coronario Agudo...	• Dr. J. Layland. Department of Cardiology, St. Vincent’s Hospital, Fitz Roy, Australia
7	La Depresión Aumenta la Mortalidad...	• Dr. L. Sokoreli. Philips Research Healthcare, Department of Public Health, Erasmus, Rotterdam, Países Bajos
8	Albuminuria como Predictor de Eventos...	• Dr. A. Akerblom. Uppsala Clinical Research Center, Dept. of Cardiology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia
9	Comparación del Ecocardiograma...	• Dr. C. R. Hamilton-Craig. Department of Echocardiography, Prince Charles Hospital, Cherrside, Queensland, Australia
10	Presión Arterial en la Estenosis Asintomática...	• Dr. O. W. Nielsen. Department of Cardiology University, Hospital of Bispebjerg, Copenhagen, Dinamarca

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2016) 29-30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes agentes antianginosos se asocia con beneficios en el perfil glucémico de pacientes con angina y diabetes?	A) Atenolol. B) Bisoprolol. C) Ranolazina. D) Ivabradina.
2	¿Cuál de las siguientes variables es un factor predictivo fuerte de eventos cardiovasculares adversos?	A) El índice de masa corporal. B) El valor absoluto de tejido adiposo visceral. C) El valor absoluto de tejido adiposo subcutáneo. D) El cociente tejido adiposo visceral/ tejido adiposo subcutáneo.
3	¿Cuál de los siguientes trastornos se asocia con la enfermedad cardiovascular?	A) Depresión. B) Diabetes. C) Hipertensión arterial. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿Cuál es la tasa estimada de accidente cerebrovascular luego de un implante de válvula aórtica percutánea?	A) 0% a 1%. B) 2.5% a 3%. C) 5%. D) 6% a 10%.
5	¿Cuál es el mecanismo de acción de las estatinas?	A) La inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa. B) La estimulación del factor proliferador de peroxisomas alfa. C) La inhibición de la absorción del colesterol intestinal. D) Ninguna de las respuestas es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ranolazina.	En diversos estudios, la ranolazina demostró mejorar los síntomas de angina y la tolerancia al ejercicio, así como reducir significativamente las concentraciones de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes o sin ésta.	C
2	El cociente tejido adiposo visceral/tejido adiposo subcutáneo.	El cociente de tejido adiposo visceral/tejido adiposo subcutáneo se correlaciona mejor con los riesgos cardiometabólicos que el índice de masa corporal y que los valores absolutos de adiposidad.	D
3	Todas las respuestas son correctas.	Además de los factores clásicos de riesgo, en la actualidad se demostró la asociación entre la depresión y la angustia psicológica general con la enfermedad cardiovascular.	D
4	2.5% a 3%.	Dados todos los avances, los datos más recientes informan una tasa del 2.5% al 3%.	B
5	La inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa.	Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, también denominados estatinas, ejercen efectos hipolipemiantes y biológicos (pleiotrópicos).	A