**REVISIÓN POR EXPERTOS****Poscondicionamiento isquémico: mecanismos, comorbilidades y posible aplicación clínica**

María Ailín Goyeneche, Martín Donato, Ricardo J. Gelpi

CONAREC

Marzo - Abril de 2016 - Año 32 - Nº 133

REVISIÓN ANUAL**Síndrome de QTc largo**

Jorge Enrique Velásquez, William Uribe, Mauricio Duque, Adrián Baranchuk

MONOGRAFÍA SELECCIONADA

La unidad de dolor precordial en la era de las troponinas ultrasensibles. ¿Es tiempo de un réquiem para los algoritmos actuales?

Vecchia AA

ARTÍCULOS ORIGINALES

Resistencia a los diuréticos: un fuerte predictor de mortalidad en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Klin P, Granja A, Zambrano C, Godoy C, Zeppa F, Bilbao A, Gutiérrez L, Klein F

Prevención cardiovascular en el Hospital Aeronáutico Córdoba. Aplicación de guías clínicas

Correa JHD, Grassani AM, Chavesta J, Lousararian M, Arévalo V, Alday L

CASOS CLÍNICOS

¿Hipertensión pulmonar de grupo 1 o grupo 2? Comunicación interauricular y miocardiopatía dilatada isquémico-necrótica: ¿Qué hacer?

Tufo Pereyra A, Cabrera Argaña D, Ressa JF, Gelormini A, Penas L, Gainza G, Salzberg S, Atamañuk N

Vena cava superior izquierda persistente; una anomalía infrecuente con creciente trascendencia clínica

García Zamora S, García Kosinski MP, Barone V, Rojas L, González Toranzo R, Domínguez C, Martín Pereyra P, Berensztein S

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Masa aórtica y síndrome febril

Aboy JM, Ortuño Campos EN, Filosa E, Moles G, Martino E, Martín Nápoli V, Melchiori R

LERCADIP®

LERCANIDIPINA 10 - 20 mg

ÚNICO EN ARGENTINA

En Hipertensión Arterial, hace la diferencia.

6 RAZONES PARA PRESCRIBIR LERCADIP®

- 1. Presenta eficacia antihipertensiva durante las 24hs.¹
- 2. Posee mayor selectividad vascular en comparación con otros bloqueantes de los canales de calcio.²
- 3. Mejora la función cognitiva.³
- 4. Produce regresión de los cambios estructurales vasculares asociados a la HTA.⁴
- 5. Disminuye la incidencia de edema a menos de la mitad en comparación con amlodipina.⁵
- 6. Mejora la adherencia al tratamiento.⁶

30
COMPRIMIDOS

60
COMPRIMIDOS



Presentaciones

LERCADIP®
10 mg - 20 mg.

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.



pami 50%

1. Macchiarulo C y col. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res* 2001; 62 (4) 236-253. 2. Bang LM y col. Lercanidipine : a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63 (22):2449-72. 3. Tisaire-Sanchez J y col; Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine; *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (4): 491-498. 4. Grassi Guido y Col.; Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes; *Blood Pressure* 2006; (15) 5: 268-274. 5. Leonetti G y col; Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002 Nov; 15 (11) 1019-20. 6. Prandin MG y col; *High Blood Press* 2000; 9 Suppl. 1: S18-S19.



PAXON®

LOSARTAN

PAXON® D

LOSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA

TAMBIÉN DISPONIBLE POR

30

COMPRIMIDOS

60

COMPRIMIDOS

*Eficacia antihipertensiva con protección de órgano blanco*¹⁻⁴

PAXON®

LOSARTAN 50mg

Envases por 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 50 mg de losartán.



PAXON® D

LOSARTAN 50mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases por 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 50 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

PAXON® D 100/12,5

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg

Envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

PAXON® 100

LOSARTAN 100mg

Envases por 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán.

PAXON® D 100/25

LOSARTAN 100mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25mg

Envases por 28 y 30 comprimidos recubiertos ranurados, conteniendo 100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

pami 80%

pap

IOMA



pami 60%

pap



Referencias: 1. Little WC y col; Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction; Am J Cardiol 2006 Aug 1;98(3):383-5. 2. Moen MD, Wagstaff AJ; Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy; Drugs 2005;65(18):2657-74. 3. Brenner BM y col; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy; N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9. 4. Elliott WJ, Meyer PM; Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis; Lancet 2007 Jan 20;369(9557):201-7.

GADOR EN
CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOR EN
CARDIOLOGÍA

Gador
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

NUEVO

Niten[®]MAX

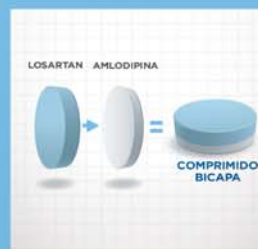
Losartan 50/100 mg | COMPRIMIDO
Amlodipina 5 mg | BICAPA

- ▶ Eficaz **disminución** de la **Presión Arterial** en **comparación** con **monoterapia**.¹
- ▶ **Menor** incidencia de **eventos adversos**.²
- ▶ **Menor** incidencia de **edema** que con **amlodipina sola**.²
- ▶ **Mayor tolerancia** y **seguridad**.²
- ▶ La **combinación fija favorece** la **adherencia**.²



PRESENTACIONES: | >>

Niten Max[®] 50/5 mg por 30 comprimidos bicapa
Niten Max 100/5 mg por 30 comprimidos bicapa



La **tecnología bicapa aplicada** permite la unión compleja de ambas drogas, manteniendo la efectividad, la biodisponibilidad y la acción terapéutica de las mismas.³

NITENMAX-00002

1) Sreevalsai Unniachan y col. The Journal of Clinical Hypertension Vol 16 | No 9 | September 2014
2) Osvaldo Kohlmann y otros. "The Lotlar Study" archivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Nº 1, January 2006
3) Adaptado de: a) Kottala, N., et al Evaluation of the performance Characteristics of Bilayer Tablets: Part 1. Impact of Material Properties and Process Parameters on the Strength of Bilayer Tablets. PharmSci Tech. 13(4): 1239-1242, 2012 b) Panchal Hiten Ashok, Tiwari Ajay Kumar: A novel approach of Bilayer Tablet Technology: A review. IRUP 3(5): 44-49, 2012

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general. Especialidad medicinal de venta bajo receta autorizada por el Ministerio de Salud. La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de IVAX Argentina S.A. o en www.ivax.com.ar o en Supacha 1111 Piso 18 (C1008AAW) Buenos Aires o llamando al 0800-666-3342



Group Member

AUTORIDADES - REVISTA CONAREC 2016

DIRECTOR

Sebastián García Zamora
*Hospital de Alta Complejidad "El Cruce" |
Buenos Aires*

SUBDIRECTORAS

Juliana Marín
Hospital Alemán | CABA
Cecilia Andreani
Hospital Provincial del Centenario | Rosario

JEFE DE REDACCIÓN

Elián Giordanino
Fundación Favalaro | CABA

COORDINADORES

Romina Deganutto
Sanatorio Las Arroyos | Rosario
José Picco
Sanatorio Güemes | CABA

COMITÉ DE REDACCIÓN

Paula Berlier
Hospital JM Cullen | Santa Fe

Maximiliano Echevarría
Hospital JM Cullen | Santa Fe
Juan Francisco Ressa
Hospital Fernández | CABA
Gabriel Nicolás Paredes
HAC JD Perón | Formosa
Martina Labaqui
Hospital Naval | CABA
Nicolás Vecchio
ICBA | CABA
Franco Nazar
Hospital Fernández | CABA
Andrea Tufo Pereyra
Hospital Fernández | CABA
Magali Gobbo
Hospital Ramos Mejía | CABA
Martín Aladio
Hospital de Clínicas | CABA
Camila Moreyra
Sanatorio Allende | Córdoba
Vanessa Olivieri
Hospital Naval | CABA
Marcelo Abud
Hospital Alemán | CABA

Lucrecia María Burgos
ICBA | CABA

TRADUCCIONES AL INGLÉS

María Isabel Ayala
Traductora Literaria y Técnico-Científica

COMITÉ ASESOR

Carlos Tajer
Eduardo Perna
Gerardo Nau
Hernán Doval
Hugo Grancelli
Jorge Lowenstein
Jorge Thierer
Jorge Tronge
Juan José Herrera Paz
Julio De la Riva
Luiz Guzmán
Ricardo Iglesias
Pablo Chiale
Stella Maris Macín
Hernán Cohen Arazi

Ricardo López Santi
Héctor Luciardi

COORDINADOR REVISIÓN ANUAL

Adrián Baranchuk
Kingston General Hospital | CABA

MIEMBROS HONORARIOS

Dr. René Favalaro +
Dr. Carlos Bertolasi +
Dr. Arnaldo Angelino

SECRETARIA CONAREC

Mariela Tolcachier
Tel: (011) 1536772989
secretariaconarec@yahoo.com.ar

CORRESPONDENCIA

www.revistaconarec.com.ar
revistaconarec@gmail.com

SEDE SOCIAL

Azcúenaga 980 - CABA

AUTORIDADES - CONAREC 2016

PRESIDENTE

Darío Igochnikof
Hospital Denton Cooley | CABA

VICEPRESIDENTE

Germán Albrecht
Hospital JM Cullen | Santa Fe

Tesorero

Nicolás Colombo
Hospital Militar Central | CABA

Protesorero

Rodrigo Carrión
Sanatorio Mayo | Santa Fe

Secretario

Ignacio M. Cigalini
Sanatorio Güemes | CABA

Prosecretario

Augusto Lepori
Sanatorio Allende | Córdoba

Vocales

CABA y Gran Buenos Aires

Leandro Martínez
Sanatorio Colegiales | CABA
María Agustina Gelormini

Hospital Fernández | CABA
Natalia Romero
Malvinas Argentinas | Gran Buenos Aires

Córdoba

Lisandro Miguel Fraire
Clínica Vélez Sarsfield

Corrientes

Diógenes Alejandro López Rigo
Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral"

Formosa

Nicolás Areco
HAC Juan Domingo Perón

Jujuy

Diego Rojas
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario

La Rioja

José Luis Flores
INCOR

Mendoza

Leonardo Ripa
Hospital El Carmen

Río Negro

Nicolás Pérez
Instituto Cardiovascular del Sur

Rosario

Ezequiel Ariza
Hospital Provincial del Centenario

Salta

Luis Muñoz
Hospital San Bernardo

San Juan

Betina Navarro Yubel
Clínica El Castaño

Santa Fe

Pablo Chito
Hospital JM Cullen

Santiago del Estero

Patricio Ramos
Clínica Yunes

Director Revista

Sebastián García Zamora
*Hospital de Alta Complejidad "El Cruce" |
Buenos Aires*

Subdirectora CABA

Juliana Marín
Hospital Alemán | CABA

Subdirectora Interior

Cecilia Andreani
Hospital Provincial del Centenario | Rosario

Página Web

Director: Bernardo Seró
Sanatorio Sagrado Corazón | CABA
Subdirectora: Marina Araujo
Complejo Médico Policial "Churrucra-Visca" | CABA

Comité Científico

Renzo Melchiori
Hospital Universitario Austral | Buenos Aires
Casandra Godoy
Fundación Favalaro | CABA
Nadia Vergara
HAC JD Perón | Formosa

Órgano de Fiscalización y Permanencia

Matías Galli
Hospital Castex | San Martín
Luciano Fallabrino
Sanatorio Trinidad Mitre | CABA

Las opiniones vertidas en esta revista son responsabilidad exclusiva de sus respectivos autores y no expresan necesariamente la posición del editor.



Estrés genotóxico
Inestabilidad genómica
y alteraciones del
metabolismo
telomérico¹

ALPLAX[®]

ALPRAZOLAM

Más allá del efecto ansioléptico²

Modifica los mediadores primarios
de la cascada del estrés³



Garantía de calidad farmacéutica

La más alta tecnología de fabricación,
bajo normas internacionales

Confiabilidad y seguridad ansiolítica

Más de 100 controles garantizan la calidad Gador

Insumos y procesos que son claves del
cumplimiento de la prescripción

PRESENTACIONES:

ALPLAX[®] 0,25, 0,5 y 1 mg:

Envases con 30 y 60 comprimidos ranurados.

ALPLAX[®] 2 mg:

Envases con 30 y 60 comprimidos multirranurados.

ALPLAX[®] XR 0,5, 1 y 2 mg:

Envases con 20 comprimidos de liberación controlada.



1. Pérez MR, Dubner D, Michelin S, et al. "Telómeros y reparación de daño genómico. Su implicancia en patología humana". Medicina (Buenos Aires) 2002; 62: 593-603 2. Soria C, et al. El proyecto GEMA. Mecanismos Neurobiológicos. Carga Alostática. Segunda parte. Información Científica Gador, 2011. 3. Soria C, Remedi C, Nuñez D, Roldán E. (2012) "Assessment of allostatic load and stress related disorders through translational evaluation of Alprazolam on MHPG, cortisol and cognitive domains". 26th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Estocolmo, Suecia. P-04-018.



ALPLAX



ALPLAX XR



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

RESIDENCIAS QUE CONFORMAN EL CONAREC

BUENOS AIRES

Centro de Alta Complejidad Pte. J. D. Perón
Clínica IMA | Adrogué
Clínica San Nicolás
Hospital Alejandro Posadas
Hospital Central | San Isidro
Hospital Diego Paroissien
Hospital Evita | Lanús
Hospital El Cruce | Florencio Varela
Hospital Eva Perón ex-Castex
HIGA Dr. Allende | Mar del Plata
Hospital Presidente Perón (ex-Finochietto)
Hospital Priv. de la Comunidad | Mar del Plata
Hospital Privado del Sur | Bahía Blanca
Hospital San Nicolás de los Arroyos | San Nicolás
Instituto Modelo de Quilmes
Polo Sanitario Malvinas Argentinas

CATAMARCA

Instituto de Cardiología Intervencionista

CHACO

Centro Cardiológico del Nordeste
Instituto Cardiovascular del Chaco
Instituto del Corazón CORDIS

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

Centro Gallego de Buenos Aires
Clínica Bazterrica
Clínica Santa Isabel
Complejo Médico Policial Churrucra-Visca
Fundación Favalaro
Hospital Aeronáutico Central
Hospital Alemán
Hospital Británico
Hospital de Clínicas José de San Martín
Hospital General de Agudos Argerich
Hospital General de Agudos Durand
Hospital General de Agudos Fernández
Hospital General de Agudos Ramos Mejía

Hospital General de Agudos Rivadavia
Hospital General de Agudos Santojanni
Hospital Italiano de Buenos Aires
Hospital Militar Central
Hospital Naval P. Mallo
Hospital Universitario Austral
Instituto Cardiovascular Buenos Aires
Instituto Denton Cooley
Instituto FLENI
Instituto Sacre Coeur
Policlínico Bancario
Sanatorio Colegiales
Sanatorio Güemes
Sanatorio Mitre
Sanatorio Municipal J. Méndez
Sanatorio Sagrado Corazón
Sanatorio Otamendi
Unidad Asistencial César Milstein
Universidad Abierta Interamericana

CÓRDOBA

Clínica Chutro
Clínica Fusavim
Clínica Romagosa
Clínica Sucre
Clínica Velez Sarsfield
Hospital Aeronáutico
Hospital Córdoba
Hospital Italiano de Córdoba
Hospital Privado de Córdoba
Hospital San Roque
Instituto Modelo de Cardiología
Sanatorio Allende
Sanatorio del Salvador
Sanatorio Mayo
Sanatorio Parque
CORRIENTES
Hospital Escuela General San Martín
Instituto de Cardiología Juana F. Cabral

ENTRE RÍOS

Sanatorio Adventista del Plata

FORMOSA

Hospital de Alta Complejidad

JUJUY

Instituto de Cardiología de Jujuy
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario

LA PLATA

Hospital Dr. Prof. Rodolfo Rossi
Hospital General José de San Martín
Hospital Italiano de La Plata
Instituto Médico Platense
Instituto del Tórax

LA RIOJA

Clínica ERI
Hospital Ntra Señora de Fátima
INCOR

MENDOZA

Hospital Central
Hospital del Carmen (OSEP)
Hospital Español
Hospital Italiano de Mendoza
Hospital Luis C. Lagomaggiore
Sociedad Española de Socorros Mutuos

NEUQUÉN

Hospital Castro Rendon

RÍO NEGRO

Instituto Cardiovascular del Sur (Cipolletti)

ROSARIO

Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez
Hospital Español
Hospital Italiano
Hospital Provincial
Hospital Provincial del Centenario

Instituto Cardiovasc de Rosario
Instituto de Cardiología Dr. Sabathie
Instituto Médico Regional - San Lorenzo
Sanatorio Británico
Sanatorio de la Seguridad Social R. García
Sanatorio Delta
Sanatorio Los Alerces
Sanatorio Los Arroyos
Sanatorio Parque
Sanatorio Plaza

SALTA

CORDIS
Hospital San Bernardo

SAN JUAN

Hospital Marcial Quiroga
Hospital Rawson
Hospital El Castaño

SANTA FE

Clínica de Nefrología S.A.
Hospital Italiano de Santa Fe
Hospital JM Cullen
Instituto de Cardiología Sagrada Familia
Instituto de Diagnóstico y Tratamiento
Instituto del Diagnóstico
Sanatorio Nosti - Rafaela
Sanatorio San Gerónimo

SANTIAGO DEL ESTERO

Instituto de Cardiología

TUCUMÁN

Instituto de Cardiología
Centro Privado de Cardiología
Sanatorio 9 de Julio
Inst. de Enfermedades Cardiovasculares
Centro de Salud Zenón Santillán
Centro Modelo de Cardiología

MIEMBROS HONORARIOS

Dr. Atdemar Álvarez +
Dr. Carlos Benjamín Álvarez
Dr. Roberto Basile
Dr. César Belziti
Dr. Carlos Bertolasi +
Dr. Daniel Boccardo
Dr. Arturo Cagide
Dr. Ramiro Castellanos
Dr. Carlos Crespo
Dr. Miguel Del Río
Dr. Hernán Doval
Dr. René Favalaro +

Dr. Francisco Gadaleta
Dr. Joaquín García
Dr. Hugo Grancelli
Dr. Pablo Heredia
Dr. Juan Humphreys
Dr. Ricardo Iglesias
Dr. Juan Krauss
Dr. Jorge Lerman
Dr. José Martínez Martínez +
Dr. Osvaldo Masoli
Dr. José Milei
Dr. Raúl Oliveri

Dr. Igor Palacios
Dr. Néstor Pérez Baliño
Dr. Horacio Pomes Iparraguirre
Dr. Rubén Posse +
Dr. Luis Pozzer
Dr. Osvaldo Robiolo
Dr. César Serra
Dr. Carlos Tajer
Dr. Jorge Trongé
Dr. Alejandro De Cercio
Dr. Jorge Thierer

COMITÉ ASESOR

Dr. Andrés Ahuad Guerrero
Dr. Raúl J. Bevacqua
Dr. Rafael Cecchi
Dr. Jorge González Zuelgaray
Dr. Hugo Grancelli
Dr. Delfor Hernández
Dr. José Hidalgo
Dr. Gabriel Martino
Dra. Margarita Morley
Dra. Viviana Perugini

EXPRESIDENTES

1982: Dr. Francisco Gadaleta
1983: Dr. Enrique Retyk
1984: Dr. Ricardo Iglesias
1985: Dr. Juan José Nasif
1986: Dr. Arnaldo Angelino
1987: Dr. Raúl J. Bevacqua
1988: Dr. Andrés Ahuad Guerrero
1989: Dr. Rafael Cecchi
1990: Dra. Viviana Pergini

1991: Dr. Rodolfo Sansalone
1992: Dra. Gladys Aranda
1993: Dr. Gerardo Bozovich
1994: Dr. Alejandro Cherro
1996: Dr. Sergio Baratta
1997: Dr. Félix Paredes
1998: Dr. Marcelo E. Halac
1999: Dr. Pablo Perel
2000: Dr. Esteban Ludueña Clos

2001: Dr. Juan Arellano
2002: Dra. Mariana Pizzella
2003: Dr. Marcelo M. Casas
2004: Dr. Humberto Bassani Molinas
2005: Dr. Martín Descalzo
2006: Dr. Bruno Linetzky
2007: Dr. Juan Cruz López Diez
2008: Dr. Fernando Guardiani
2009: Dr. Diego Lowenstein

2010: Dr. Pablo Pieroni
2011: Dr. Gonzalo Pérez
2012: Dr. Nicolás González
2013: Dr. Ezequiel Zaidel
2014: Dr. Matías Galli
2015: Dr. Luciano Fallabrino

SEDES DE JORNADAS

1981: I	Buenos Aires	1988: IX	San Juan	1997: XVII	Corrientes	2004: XXIV	Corrientes	2011: XXXI	Córdoba
1981: II	Buenos Aires	1990: X	Buenos Aires	1998: XVIII	San Juan	2005: XXV	Córdoba	2012: XXXII	Santa Fe
1982: III	Buenos Aires	1991: XI	Buenos Aires	1999: XIX	Buenos Aires	2006: XXVI	San Juan	2013: XXXIII	Rosario
1983: IV	Buenos Aires	1992: XII	Córdoba	2000: XX	Córdoba	2007: XXVII	Buenos Aires	2014: XXXIV	Mar del Plata
1984: V	Buenos Aires	1994: XIV	Rosario	2001: XXI	Rosario	2008: XXVIII	La Rioja	2015: XXXV	Mendoza
1985: VI	Buenos Aires	1995: XV	Mendoza y San Juan	2002: XXII	Entre Ríos	2009: XXIX	Mendoza		
1986: VII	Rosario	1996: XVI	Tucumán	2003: XXIII	Tucumán	2010: XXX	Jujuy		



BRILIQUE

ticagrelor

Máxima efectividad en el Síndrome Coronario Agudo (SCA).

BRILIQUE único inhibidor P2Y₁₂ que reduce la mortalidad CV.

BRILIQUE ofrece mayor eficacia sin un incremento de sangrado mayor total.

BRILIQUE demostró mayor rapidez de acción que la droga de referencia.

BRILIQUE: Sugerido como terapia de primera línea en las principales guías



Presentaciones:
Envases conteniendo
90 mg x 30 y 60 comprimidos.



BRILIQUE® - TICAGRELOR 90 mg - Comprimidos Recubiertos. COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene: Ticagrelor 90 mg. Excipientes: Manitol, Fosfato dibásico de calcio, Estearato de magnesio, Glicolato sódico de almidón, Hidroxipropilcelulosa, Talco, Dióxido de titanio, Óxido férrico amarillo, Polietilenglicol 400, Hipromelosa 2910, c.s. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Código ATC: B01AC24. Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina. INDICACIONES: BRILIQUE®, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (SCA) (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [STEMI]), incluyendo pacientes tratados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (PCI) o cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG). POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Posología: El tratamiento con BRILIQUE® debe iniciarse con una sola dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y luego continuar con 90 mg dos veces al día. Los pacientes que toman BRILIQUE® también deben tomar AAS diariamente, a menos que esté específicamente contraindicado. Después de una dosis inicial de AAS, BRILIQUE® se debe utilizar con una dosis de mantenimiento de AAS de 75-150 mg/día. Se recomienda el tratamiento por hasta 12 meses a menos que la interrupción de BRILIQUE® esté indicada clínicamente. La experiencia más allá de 12 meses es limitada. En los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), la interrupción prematura con cualquier terapia antiplaquetaria, incluyendo BRILIQUE®, puede dar como resultado un mayor riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento. También deben evitarse los intervalos en la terapia. Un paciente que pierde una dosis de BRILIQUE® debe tomar sólo una pastilla de 90 mg (la dosis siguiente) a su hora programada. Los pacientes tratados con clopidogrel pueden ser cambiados directamente a BRILIQUE® si es necesario. El cambio de prasugrel a BRILIQUE® no se ha investigado. Poblaciones especiales: Población anciana: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. No hay información disponible sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto BRILIQUE® no se recomienda en estos pacientes. Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILIQUE® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave está contraindicado. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRILIQUE® en niños menores de 18 años en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles. Modo de administración: Para uso oral. BRILIQUE® puede administrarse con o sin alimentos. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Sangrado patológico activo. Antecedente de hemorragia intracranial. Insuficiencia hepática moderada a grave. La administración conjunta de ticagrelor con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, dado que la coadministración puede llevar a un aumento sustancial de la exposición a ticagrelor. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Riesgo de hemorragia: En el estudio pivotal de fase 3 PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes, 18.624 pacientes) los criterios de exclusión incluyeron un mayor riesgo de sangrado, trombocitopenia clínicamente importante o anemia, hemorragia intracranial previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor dentro de los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con ticagrelor y AAS mostraron un riesgo aumentado de sangrado mayor no relacionado a cirugía de by-pass coronario (CABG) y también un incremento en las hemorragias que requieren atención médica (hemorragias PLATO mayores + menores), pero no se registró una mayor incidencia de hemorragias fatales o potencialmente mortales. Por lo tanto, el uso de BRILIQUE® en pacientes de riesgo mayor conocido para sangrado debe sopesarse contra el beneficio en términos de prevención de eventos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, BRILIQUE® debe utilizarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con una propensión a sangrar (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de la coagulación, sangrado gastrointestinal activo o reciente). El uso de BRILIQUE® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracranial, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [AINES], anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) dentro de las 24 horas de la dosificación con BRILIQUE®. No existen datos con respecto a un beneficio hemostático de transfusiones de plaquetas en pacientes tratados con BRILIQUE®, el ticagrelor plasmático circulante puede inhibir las plaquetas transfundidas. Dado que la administración conjunta de BRILIQUE® con desmopresina no disminuyó el tiempo de sangrado patrón, es poco probable que la desmopresina sea efectiva en el manejo de eventos hemorrágicos. El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico o ácido tranexámico) y/o factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. BRILIQUE® se puede reanudar después de que la causa de la hemorragia haya sido identificada y controlada. Cirugía: Los pacientes deben ser advertidos para informar a médicos y dentistas que están tomando BRILIQUE® antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes de PLATO sometidos a cirugía de by-pass coronaria (CABG), ticagrelor tuvo más sangrado que clopidogrel cuando se suspendió dentro de 1 día antes de la cirugía, pero una tasa similar de sangrado mayor en comparación con clopidogrel después de interrumpir el tratamiento 2 o más días antes de la cirugía. Si un paciente debe someterse a cirugía programada y no se desea el efecto antiplaquetario, BRILIQUE® debe suspenderse 7 días antes

de la cirugía. Pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos: Debido a las observaciones de pausas ventriculares (mayormente asintomáticas) en un estudio clínico anterior, los pacientes con riesgo aumentado de eventos bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome del seno enfermo, bloqueo AV de 2o o 3o grado o síncope relacionado a bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO. Por lo tanto, debido a la experiencia clínica limitada, BRILIQUE® debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Además, se debe tener precaución al administrar BRILIQUE® concomitantemente con medicamentos que inducen bradicardia. Sin embargo, no se observó evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO después de la administración concomitante con uno o más medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo, 96% de beta bloqueantes, 33% de bloqueadores de los canales de calcio diltiazem y verapamilo, y 4% de digoxina). Durante el subestudio de Holter en PLATO, más pacientes tuvieron pausas ventriculares > de 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de sus SCA. El aumento en las pausas ventriculares detectadas por Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda del SCA, pero no luego de un mes con ticagrelor o en comparación con clopidogrel. No hubo consecuencias clínicas adversas asociadas con estas diferencias, incluyendo síncope o necesidad de implante de marcapasos, en esta población de pacientes. Disnea: Se informó disnea en 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea relacionada causalmente con el tratamiento con ticagrelor. Por lo general, ésta es de leve a moderada en intensidad y a menudo resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden tener un riesgo absoluto aumentado de disnea con BRILIQUE®. Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. El mecanismo fisiopatológico de la aparición de disnea asociado al uso de ticagrelor no ha sido aclarado. Si un paciente refiere disnea nueva, prolongada o empeorada esto debe ser investigado en profundidad y si el tratamiento con BRILIQUE® no es tolerado, debe interrumpirse. Elevaciones de creatinina: Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con BRILIQUE®. El mecanismo no ha sido aclarado. La función renal debe controlarse después de un mes y, posteriormente, de acuerdo con la práctica médica de rutina, poniendo especial atención a los pacientes > de 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante de los receptores de angiotensina. Aumento del ácido úrico: En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor tuvieron un riesgo mayor de hiperuricemia que los pacientes que recibieron clopidogrel. Se debe tener precaución al administrar ticagrelor a pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, se desaconseja el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. Otros: En base a una relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor comparado con clopidogrel, no se recomienda la administración conjunta de BRILIQUE® y altas dosis de AAS de mantenimiento (>300 mg/día). La administración conjunta de BRILIQUE® con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada. La coadministración puede dar lugar a un aumento sustancial de la exposición a BRILIQUE®. Se desaconseja la administración conjunta de ticagrelor con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, dexametasona, fenitoina, carbamazepina y fenobarbital), dado que la coadministración puede llevar a una disminución en la exposición y la eficacia de ticagrelor. La administración conjunta de BRILIQUE® y sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisapride y alcaloides del cornezuelo de centeno) no se recomienda, dado que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (Ver Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). No se recomienda el uso concomitante de BRILIQUE® con dosis de simvastatina o lovastatina superiores a 40 mg/día. Se recomienda el monitoreo clínico estricto y de laboratorio cuando se administra digoxina concomitantemente con BRILIQUE®. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de BRILIQUE® con verapamilo y quinidina, medicamentos que son inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4 los cuales podrían aumentar la exposición a ticagrelor. Si no se puede evitar la asociación, su uso concomitante debe realizarse con precaución. REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ticagrelor fueron disnea, contusión y epistaxis. Otras: hiperuricemia, confusión, hemorragia intracranial, mareos, cefalea, parestiasias, hemorragia ocular (intraocular, conjuntival, retinal), hemorragia óptica, vértigo, hemiparesis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia por úlcera gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, gastritis, hemorragia bucal (incluyendo sangrado gingival), vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, hemorragia retroperitoneal, constipación, sangrado subcutáneo o dérmico, hematomas, erupción cutánea, prurito, hematrosis, hemorragia del tracto urinario, hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia), aumento de la creatinina sanguínea, hipersensibilidad en el sitio de procedimiento, hemorragia post procedimiento, hemorragia, hemorragia por lesión, hemorragia traumática, hipersensibilidad incluyendo angioedema, elevaciones de creatinina, elevaciones de ácido úrico. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos. Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.319. Venta bajo receta. AstraZeneca S.A. Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico. BRILIQUE® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca. Información completa para prescribir: consultar el prospecto (www.bago.com.ar) o comunicarse con Laboratorios Bagó S.A. - Información de Productos - Dirección Médica (011) 4344-2216 info@bago.com.ar. Disposición ANMAT N° 5350-14. Versión: 2

SUMARIO

SUMMARY

REVISTA CONAREC, MARZO - ABRIL DE 2016 | AÑO 32 | NÚMERO 133

EDITORIAL | EDITORIAL

EDITORIAL

Dario B. Igolnikof

EDITORIAL - REVISIÓN ANUAL |
EDITORIAL - ANNUAL REVIEWEL APORTE DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA AL ENTENDIMIENTO
DE LAS ENFERMEDADES ELÉCTRICAS CONGÉNITASTHE CONTRIBUTION OF THE ELECTROCARDIOGRAPHY TO THE UNDERSTANDING
OF ELECTRICAL CONGENITAL DISEASES

Adrián Baranchuk

REVISIÓN ANUAL | ANNUAL REVIEW

SÍNDROME DE QTc LARGO

LONG QTc SYNDROME

Jorge Enrique Velásquez, William Uribe, Mauricio Duque, Adrián Baranchuk

REVISIÓN POR EXPERTOS | EXPERT REVIEW

POSCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO: MECANISMOS,
COMORBILIDADES Y POSIBLE APLICACIÓN CLÍNICAISCHEMIC POSTCONDITIONING: MECHANISMS, CO-MORBIDITIES,
AND POSSIBLE CLINICAL USEFULNESS

María Ailín Goyeneche, Martín Donato, Ricardo J. Gelpi

MONOGRAFÍA SELECCIONADA |
SELECTED MONOGRAPHLA UNIDAD DE DOLOR PRECORDIAL EN LA ERA DE LAS
TROPONINAS ULTRASENSIBLES. ¿ES TIEMPO DE UN RÉQUIEM
PARA LOS ALGORITMOS ACTUALES?CHEST PAIN UNIT IN THE ULTRASENSITIVE TROPONIN ERA. IS IT TIME FOR
A REQUIEM FOR CURRENT ALGORITHMS?

Agustín Andrés Vecchia

ARTÍCULOS ORIGINALES | ORIGINAL ARTICLES

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS: UN FUERTE PREDICTOR
DE MORTALIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA
DESCOMPENSADADIURETICS RESISTANCE: A STRONG PREDICTOR OF MORTALITY
IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILUREPablo Klin, Andrés Granja, Carola Zambrano, Casandra Godoy, Federico Zeppa,
Andrés Bilbao, Luis Gutiérrez, Francisco Klein

011

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN EL HOSPITAL
AERONÁUTICO CÓRDOBA. APLICACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

CARDIOVASCULAR PREVENTION, IMPLEMENTATION OF CLINICAL GUIDELINES

José Hugo Daniel Correa, Ana María Grassani, Jéscica Chavesta, Marina Lousararian,
Valeria Arévalo, Luis Alday

012

CASOS CLÍNICOS | CLINICAL CASES

¿HIPERTENSIÓN PULMONAR DE GRUPO 1 O GRUPO 2?
COMUNICACIÓN INTERAURICULAR Y MIOCARDIOPATÍA
DILATADA ISQUÉMICO-NECRÓTICA: ¿QUÉ HACER?GROUP 1 OR GROUP 2 PULMONARY HYPERTENSION? ATRIAL SEPTAL DEFECT
AND ISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHYAndrea Tufo Pereyra, Diego Cabrera Argaña, Juan Francisco Ressa, Agustina Gelormini,
Luciana Penas, Claudio Morós, Simón Salzberg, Nicolás Atamañuk

015

VENA CAVA SUPERIOR IZQUIERDA PERSISTENTE:
UNA ANOMALÍA INFRECUENTE CON CRECIENTE
TRASCENDENCIA CLÍNICAPERSISTENT LEFT SUPERIOR VENA CAVA: AN INFREQUENT ANOMALY
WITH INCREASING CLINICAL SIGNIFICANCESebastián García Zamora, María Paz García Kosinski, Valeria Barone, Lorena Rojas,
Rodrigo González Toranzo, Claudio Domínguez, Pablo Martín Pereyra, Sara Berensztein

021

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA | IMAGES IN CARDIOLOGY

MASA AÓRTICA Y SÍNDROME FEBRIL

FEBRILE SYNDROME AND AORTIC MASS

Juan M. Aboy, Eduardo N. Ortuño Campos, Eliana Filosa, Gustavo Moles,
Eduardo Martino, Victoria Martín Nápoli, Renzo Melchiori

030

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES |
RULES OF PUBLICATIONS

042

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS: UN FUERTE PREDICTOR
DE MORTALIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA
DESCOMPENSADADIURETICS RESISTANCE: A STRONG PREDICTOR OF MORTALITY
IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILUREPablo Klin, Andrés Granja, Carola Zambrano, Casandra Godoy, Federico Zeppa,
Andrés Bilbao, Luis Gutiérrez, Francisco Klein

046

050

054

058

061

SUMARIO ANALITICO

ANALYTICAL SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

DARÍO B. IGOLNIKOF

EDITORIAL - REVISIÓN ANUAL |
EDITORIAL - ANNUAL REVIEWEL APORTE DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA
AL ENTENDIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ELÉCTRICAS
CONGÉNITAS

ADRIÁN BARANCHUK

REVISIÓN ANUAL | ANNUAL REVIEW

SÍNDROME DE QTc LARGO

JORGE ENRIQUE VELÁSQUEZ, WILLIAM URIBE, MAURICIO DUQUE,
ADRIÁN BARANCHUK

El Síndrome de QT largo (SQTL) es una canalopatía responsable de la prolongación anormal de la repolarización ventricular con un comportamiento hereditario muy importante. Este artículo revisa de manera profunda los hallazgos electrocardiográficos y genéticos que permitirán al lector aumentar sus conocimientos con el fin de diagnosticar y clasificar de la mejor manera posible a su paciente con síndrome de QT largo. Sus manifestaciones clínicas van desde palpitaciones hasta episodios sincopales, los cuales pueden dar como resultado paro cardíaco y muerte súbita. Afecta predominantemente a personas jóvenes y por lo demás sanas, que frente a ciertos estímulos o condiciones físicas, emocionales o farmacológicas ponen de manifiesto la alteración electrocardiográfica y sus consecuencias clínicas. Actualmente, el conocimiento de la alta mortalidad de esta enfermedad y el apoyo de las herramientas diagnósticas, que van desde el simple electrocardiograma hasta las pruebas de biología molecular y las múltiples opciones terapéuticas disponibles no es posible aceptar que personas jóvenes estén en riesgo de morir súbitamente por falta de un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y adecuado.

REVISIÓN POR EXPERTOS | EXPERT REVIEW

POSCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO: MECANISMOS,
COMORBILIDADES Y POSIBLE APLICACIÓN CLÍNICA

MARÍA AILÍN GOYENECHÉ, MARTÍN DONATO, RICARDO J. GELPI

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte e insuficiencia cardíaca en el mundo, por lo que en los últimos años se han estudiado nuevas estrategias terapéuticas con el objetivo de mejorar la condición clínica de los pacientes. En este sentido, ha sido demostrado que breves episodios de isquemia/reperusión realizados al inicio de la reperusión reducen el tamaño de infarto. Este fenómeno denominado "poscondicionamiento isquémico" ha llamado la atención considerablemente y es fuente de numerosas investigaciones por su potencial extrapolación clínica. Por un lado, se ha demostrado que diferentes autocoides (p. ej., adenosina, bradikina, opioides, etc.), citoquinas y cambios a nivel mitocondrial estarían involucrados en el mecanismo de protección del poscondicionamiento isquémico. Por otro lado, se han estudiado diferentes agentes farmacológicos que imitan la cardioprotección otorgada por el poscondicionamiento isquémico. En esta revisión se analizan los mecanismos de protección del poscondicionamiento isquémico, la relación de este fenómeno con algunas comorbilidades y su posible extrapolación clínica.

011

MONOGRAFÍA SELECCIONADA | SELECTED MONOGRAPH

030

LA UNIDAD DE DOLOR PRECORDIAL EN LA ERA DE LAS
TROPONINAS ULTRASENSIBLES. ¿ES TIEMPO DE UN RÉQUIEM
PARA LOS ALGORITMOS ACTUALES?

AGUSTÍN ANDRÉS VECCHIA

012

El dolor precordial es actualmente uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de emergencias de todo el mundo. La gran cantidad de pacientes y la potencial gravedad que reviste la patología cardiovascular, asociadas a la sobrecarga de los sistemas de salud y a la finitud de los recursos, condujo a la creación de las "Unidades de dolor precordial" con el objetivo de definir los pacientes que debían ingresar a la unidad coronaria. Dentro estas unidades de evaluación se incluyen la valoración clínica, la realización de un electrocardiograma y de marcadores cardíacos, como las troponinas. Con el advenimiento de las troponinas ultrasensibles se plantean interrogantes acerca de su especificidad y su rol para la definición de infarto agudo.

El objetivo de esta monografía es analizar los beneficios potenciales que podrían aportar las troponinas ultrasensibles en la toma de decisiones en la unidad de dolor precordial y cambios en las estrategias y en los protocolos ya establecidos.

015

ARTÍCULOS ORIGINALES | ORIGINAL ARTICLES

042

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS: UN FUERTE PREDICTOR
DE MORTALIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA
DESCOMPENSADAPABLO KLIN, ANDRÉS GRANJA, CAROLA ZAMBRANO, CASANDRA GODOY,
FEDERICO ZEPPA, ANDRÉS BILBAO, LUIS GUTIÉRREZ, FRANCISCO KLEIN

Introducción. Los diuréticos de asa son la base del tratamiento inicial en pacientes (P) con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), y si bien no se ha reportado que su uso esté asociado con un mejor pronóstico, la falta de respuesta a ellos parece estar relacionada con una mayor tasa de eventos. Objetivos. Describir y comparar las características de P admitidos por ICAD que desarrollaron resistencia a los diuréticos (RDIUR).

Métodos. Se incluyeron 721 P internados por ICAD entre julio de 2011 y abril de 2015. RDIUR fue definida como la imposibilidad de alcanzar una diuresis $\geq 1,5$ ml/kg/hora en función de un protocolo preestablecido.

Resultados. RDIUR se observó en 66 P (9,3%). Estos P tenían con más frecuencia historia de nefropatía crónica previa (54 vs. 28,2%; $p < 0,001$), hiponatremia (< 133 mEq/l) (43,1 vs. 22,2%; $p < 0,001$), concentraciones séricas bajas de T3 (85 vs. 70%; $p = 0,03$), hipotensión al ingreso (presión arterial sistólica < 110 mmHg) (52 vs. 32%; $p = 0,02$) y mayores dosis de furosemina al ingreso (≥ 80 mg/d) (31,8 vs. 10,6%; $p < 0,001$). Presentaban más frecuentemente internación por ICAD (70,5 vs. 45,5%; $p < 0,01$). Las evidencias de hipoperfusión y de falla derecha fueron más frecuentes en P que cursaron con RDIUR (27,7 vs. 12%; $p = 0,002$ y 43,1 vs. 24%; $p = 0,002$). RDIUR se asoció con una mayor tasa de eventos hospitalarios, incluyendo empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (Emp-IC) (50 vs. 15%; $p < 0,001$), necesidad del uso de inotrópicos (60,6 vs. 19,7%; $p < 0,001$) e internaciones prolongadas (> 7 días) (71 vs. 40%; $p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria de la cohorte fue de 10,7%, siendo mayor en P con RDIUR (34,8 vs. 8,3%; OR=5,9; IC95%: 3,3-10; $p < 0,001$). La mortalidad a 180 días fue de 31,2%, superior en los P con RDIUR (57,6 vs. 28,6%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias en la tasa de reinternación. En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron las concentraciones bajas de T3 al ingreso (HR=4,2; IC95%: 1,4-12; $p = 0,01$), RDIUR (HR=3,1; IC95%: 1,5-6; $p = 0,003$) y Emp-IC (HR=3; IC95%: 1,5-6; $p = 0,002$).

Conclusiones. RDIUR se asocia con una mayor tasa de eventos hospitalarios, internaciones más prolongadas. Su reconocimiento precoz y la identificación de sus predictores podrían permitir la implementación de terapias tempranas para reducir las consecuencias desfavorables.

021

046

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN EL HOSPITAL AERONÁUTICO CÓRDOBA. APLICACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

JOSÉ HUGO DANIEL CORREA, ANA MARÍA GRASSANI, JÉSICA CHAVESTA, MARINA LOUSARARIAN, VALERIA ARÉVALO, LUIS ALDAY

Introducción. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y discapacidad. Las nuevas guías publicadas por AHA y ACC (ATP 4) tienen como objetivo disminuir la incidencia mediante la indicación de dosis fijas de estatinas y el control de los factores de riesgo. Este trabajo trata de describir la aplicación de las nuevas recomendaciones y el control de los factores de riesgo.

Materiales y métodos. Es un estudio observacional de corte transversal, donde se evaluó una cohorte de 396 pacientes, en un período de 90 días, clasificándolos de acuerdo con los grupos que se beneficiarían según el ATP 4 con la indicación de estatinas y la prevalencia de los factores de riesgo y su control.

Resultados. De un total de 104 pacientes incluidos, se observó una edad media de 61,1 años con predominio del sexo masculino. La prevalencia de tabaquismo se disminuyó al 13,4% en la totalidad de la cohorte; el sedentarismo, la hipertensión y la obesidad son los factores de riesgo presentes más frecuentes, 57,69%, 67,3% y 37,5%, respectivamente. La indicación de estatinas es significativamente mayor ($p < 0,05$) en prevención secundaria (68%), pero sólo el 21% con las dosis recomendadas, mientras que en prevención primaria se muestra baja tasa de indicación de estatinas (28%) y gran porcentaje de los tratados se realiza con dosis inadecuadas.

Conclusión. Gran parte de la población con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares no presenta las medidas recomendadas para prevenirlos mismos, siendo significativamente menor en prevención primaria.

CASOS CLÍNICOS | CLINICAL CASES

050

¿HIPERTENSIÓN PULMONAR DE GRUPO 1 O GRUPO 2? COMUNICACIÓN INTERAURICULAR Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA ISQUÉMICO-NECRÓTICA: ¿QUÉ HACER?

ANDREA TUFO PEREYRA, DIEGO CABRERA ARGANA, JUAN FRANCISCO RESSIA, AGUSTINA GELORMINI, LUCIANA PENAS, CLAUDIO MORÓS, SIMÓN SALZBERG, NICOLÁS ATAMAÑUK

La hipertensión pulmonar es una patología heterogénea en la cual convergen muchos estados patológicos incluyendo enfermedades pulmonares, enfermedades sistémicas, alteraciones de los vasos sanguíneos de la circulación pulmonar y, como si esto fuera poco, es un importante determinante de morbimortalidad en los estadios finales de la miocardiopatía dilatada de cualquier etiología. Informamos el caso de un paciente con antecedentes de comunicación interauricular tipo seno venoso y miocardiopatía dilatada isquémico-necrótica que consulta por signos de insuficiencia cardíaca reagudizada. Se realizaron ecocardiograma y coronariografía y se midieron presiones y saturación de forma invasiva por cateterismo derecho, determinándose el diagnóstico de hipertensión pulmonar severa. Se realizó balance hídrico negativo, se suspendieron los inhibidores de la endotelina y se volvieron a medir presiones y saturación por cateterismo derecho, presentando respuesta favorable al tratamiento instaurado. Se revisará la importancia de la determinación del mecanismo de la hipertensión pulmonar para la interpretación y el tratamiento del paciente.

054

VENA CAVA SUPERIOR IZQUIERDA PERSISTENTE; UNA ANOMALÍA INFRECUENTE CON CRECIENTE TRASCENDENCIA CLÍNICA

SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA, MARÍA PAZ GARCÍA KOSINSKI, VALERIA BARONE, LORENA ROJAS, RODRIGO GONZÁLEZ TORANZO, CLAUDIO DOMÍNGUEZ, PABLO MARTÍN PEREYRA, SARA BERENSZTEIN

Dentro de las cardiopatías congénitas, las alteraciones de las venas torácicas son un subgrupo infrecuente, habitualmente asociadas a otras malformaciones cardíacas. Como ocurre con otros trastornos, su forma de manifestarse depende de la gravedad de la anomalía, llegando en ocasiones a transcurrir inadvertidas durante años. Presentamos el caso de un paciente añoso con una vena cava superior izquierda persistente, cuyo diagnóstico fue fortuito a partir de un dispositivo de estimulación cardíaca. Revisamos esta anomalía, y analizamos su trascendencia en vistas a la mayor utilización de accesos venosos centrales con diferentes objetivos.

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

IMAGES IN CARDIOLOGY

058

MASA AÓRTICA Y SÍNDROME FEBRIL

JUAN M. ABOY, EDUARDO N. ORTUÑO CAMPOS, ELIANA FILOSA, GUSTAVO MOLES, EDUARDO MARTINO, VICTORIA MARTIN NÁPOLI, RENZO MELCHIORI

Presentamos el caso de un paciente de mediana edad con un síndrome febril prolongado asociado a síntomas generales. En una tomografía por emisión de positrones se observó hipercaptación en aorta torácica a nivel del cayado y de su porción descendente, ganglios mediastinales hipercaptantes, y en un ecocardiograma transesofágico, una imagen heterogénea en aorta descendente. La biopsia ganglionar informó angiosarcoma epiteloide pobremente diferenciado. Por falta de respuesta a la terapia neoadyuvante se realizó reemplazo de aorta ascendente, descendente y vasos supraaórticos.

Discutimos finalmente esta rara entidad, de la cual se han publicado menos de un centenar de casos en el mundo.



NiDiβ

NEBIVOLOL 5 mg

El betabloqueante innovador
en Hipertensión Arterial

Efecto Betabloqueante

Reduce la tensión arterial por antagonismo selectivo de los receptores β_1 -adrenérgicos.

Efecto Oxido Nítrico

Vasodilatación por aumento de la síntesis de óxido nítrico a través del agonismo de los receptores β_3 endoteliales.



Óptimo y sostenido efecto antihipertensivo a las 2 semanas de tratamiento

Superior a Bisoprolol en la disfunción endotelial en HTA

Superior perfil metabólico que Atenolol y Metoprolol





Menor riesgo de disfunción eréctil que otros antihipertensivos

Comprimidos birranurados
EN AMBAS CARAS



MEJOR
titulación posológica

POSOLOGIA DE NIDIB

Hipertensión arterial			Insuficiencia cardiaca congestiva	
DOSIS HABITUAL	DOSIS DE INICIO		DOSIS DE INICIO	DOSIS SUGERIDA DE MANTENIMIENTO
	EN ANCIANOS	EN INSUFICIENCIA RENAL		
 5 mg/d (1 comprimido)	 2,5 mg/d (1/2 comprimido)	 2,5 mg/d (1/2 comprimido)	 1,25 mg/d (1/4 comprimido)	 10 mg/d (2 comprimidos) Aumentar la dosis c/2 semanas según la tolerabilidad del paciente.

FORMULA:

Cada comprimido birranurado contiene: Nebivolol 5 mg.

PRESENTACION:

Envases con 28 comprimidos birranurados.



Información completa para prescribir

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

EDITORIAL

EDITORIAL

REVISTA CONAREC 2016;32(133):011 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

Estimados lectores:

Es para mí motivo de alegría representar al Consejo Argentino de Residentes de Cardiología en este nuevo ciclo que comienza. Desde el año 1980 y hasta la actualidad se siguen aplicando las características fundamentales que nos representan: la autonomía y el espíritu federal de nuestra organización. Cada año que transcurre nuestro querido CONAREC no solo perdura en el tiempo sino que va adquiriendo mayor envergadura y mejor reconocimiento, tanto regional y nacional como internacional.

Con la idea de generar un cambio es que quiero anunciar modificaciones y continuidades. Estamos apostando cada vez más a las herramientas digitales para lograr llegar con la información actualizada a todas las residencias de Cardiología en forma igualitaria y federal. Este año comenzamos una nueva versión de la página web con el objetivo de lograr un mejor y mayor acceso a la información sin importar la región geográfica en donde el residente se encuentre.

Estamos desarrollando nuevas secciones, la primera de ellas denominada "Axiomas bajo la lupa", que comprende revisiones desde la medicina basada en la evidencia acerca de los temas más frecuentes de la Cardiología. Entre otras secciones se desarrollarán las "Entrevistas en Cardiología", que estarán basadas en diálogos con los grandes referentes de la especialidad acerca de su visión personal y experiencias en su etapa de formación como especialista. Por otro lado, incluimos una sección de "Arte y Medicina" centrada en la relación de la medicina, la historia y las artes, porque no todo es conocimiento técnico.

Esta nueva plataforma virtual tendrá una sección especial dedicada exclusivamente a las XXXVI Jornadas Interresidencias de Cardiología a desarrollarse los días 24 al 26 de noviembre en la Ciudad de Rosario. Además, estamos desarrollando una aplicación para teléfonos celulares que permitirá mantener informados a todos los residentes minuto a minuto acerca de las actividades de nuestro Consejo así como participar de actividades interactivas.

Por otro lado estamos completando el Censo Nacional de Residentes de Cardiología, cuyo objetivo es propiciar un mayor acercamiento con cada uno de nuestros miembros. Estamos convencidos de que solo de esa manera podremos mejorar nuestros proyectos académicos y conocer la problemática de cada médico residente de Cardiología de nuestro país.

En lo referido a nuestra querida revista, quiero contarles con mucho orgullo que ya hemos superado los 30 años de publicaciones en forma ininterrumpida y tengo la grata satisfacción de anunciarles que ha sido indexada en Latindex.

Desde el área de actividades para la comunidad estamos trazando un proyecto de trabajo a largo plazo en una comunidad cerrada de la Provincia de Buenos Aires, ubicada en la localidad de Lincoln. Se realizará un rastreo de factores de riesgo cardiovasculares en los habitantes de la población así como intervenciones educativas hacia la población general. Este proyecto tendrá una duración de dos años y comenzará en el mes de junio.

Asimismo estamos procesando la quinta encuesta nacional de residentes de la República Argentina, denominada ENAREV. Esta fue realizada en el marco del pasado Congreso de CONAREC en la ciudad de Mendoza. Les adelantamos que han participado de ella 396 residentes de Cardiología de todo el país, lo cual la convierte en la más grande de la historia de nuestro Consejo. Esperamos que pronto podamos compartir con ustedes sus resultados, convencidos de que las conclusiones obtenidas serán una herramienta fundamental para contribuir en la formación de nuevos especialistas de la más alta calidad científica.

Continuamos trabajando en el desarrollo del Manual de Ecocardiografía de bolsillo para residentes, confiando que estará disponible al finalizar este ciclo. Por otro lado, estamos diseñando el Registro CONAREC XX, que comenzará a la brevedad.

Como en ciclos previos estaremos realizando Jornadas Regionales de Cardiología. Nuestro mayor deseo es continuar con el mismo nivel académico y de convocatoria de años pasados.

Por último, como les he adelantado, este año estaremos realizando las XXXVI Jornadas Interresidencias de Cardiología en la Ciudad de Rosario los días 24 al 26 de noviembre. Esperamos que todos puedan participar y disfrutar de ellas como lo han hecho en ediciones anteriores.

¡Los invitamos a concretar estos proyectos!

EL APOORTE DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA AL ENTENDIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ELÉCTRICAS CONGÉNITAS

THE CONTRIBUTION OF THE ELECTROCARDIOGRAPHY TO THE UNDERSTANDING OF ELECTRICAL CONGENITAL DISEASES

Palabras clave: síndrome de Brugada, síndromes de QT largo y corto, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, Andersen-Tawil.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):012-013 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

Las enfermedades eléctricas congénitas son un grupo de condiciones que predominantemente asientan sobre corazones que en apariencia son estructuralmente normales, pero donde déficits de origen genéticos predisponen al deterioro del funcionamiento de los canales iónicos, produciendo una alteración en los mecanismos de despolarización y repolarización cardíaca¹. Cuando estas alteraciones ocurren simultáneamente en diferentes áreas del corazón (endocardio/epicardio), se transforman en el sustrato eléctrico ideal para la aparición de arritmias cardíacas graves, como la taquicardia ventricular (TV) polimorfa y la fibrilación ventricular². El reconocimiento de estas condiciones puede no ser fácil y es usualmente el electrocardiograma (ECG) de superficie el que da la llave para iniciar las investigaciones. El reconocimiento rápido de algunos de los patrones clásicos puede ayudarnos a salvar la vida de un paciente joven, si tomamos las acciones debidas^{3,4}.

Es por esto que hemos creado un grupo de trabajo que tiene por finalidad ayudar a difundir condiciones eléctricas que pueden ser fácilmente tratables, si son debidamente reconocidas. Este grupo lleva por nombre *KecgT* (del inglés *Knowledge Translation in ECG*) y está abocado a ayudar a difundir el valor del simple ECG en el reconocimiento y guía diagnóstica y terapéutica de diferentes condiciones cardíacas.

La *KecgT Initiative* comprende el desarrollo de cursos (presenciales y *on-line*), la publicación de artículos, el desarrollo de software dedicado a la educación médica en el área de la electrocardiografía^{5,6}, de libros⁷ (en papel y digitales, como la aplicación pronta a salir –gratuita– llamada *Electrocardiography in Practice: What to do?*), y también la asociación con sociedades científicas para ayudar a colaborar en la difusión de conocimientos sobre electrocardiografía.

En esta oportunidad, hemos respondido al llamado de nuestro querido Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC), sociedad científica “madre” de todos los residentes de Cardiología entrenados en la Argentina. Me une en lo personal a CONAREC un sentimiento de agradecimiento por haberme ayudado, desde mi puesto de Secretario (1994), a elaborar el perfil científico que quería desarrollar. Leo la revista asiduamente y soy testigo fiel de cómo las cosas han evolucionado para mejor, con mayor calidad y responsabilidad científica, con artículos que podrían competir en cualquier revista de la especialidad, con residentes motivados por el conocimiento. Por eso no dudamos ni un segundo en responder al llamado de preparar esta serie de artículos para este volumen especial. Para esta tarea, quise reunir a un grupo que tiene una voluntad férrea para investigar y enseñar.

Empezaré por quien es el maestro de todos nosotros, un ejemplo de vida dedicada a la ciencia, al sacrificio, a la inversión de tiempo personal y familiar para educar mas allá de las fronteras de Cataluña; me refiero al Prof. Dr. Bayés de Luna. Muchos de ustedes lo conocen por sus libros⁸, sus artículos o por haberlo visto disertando. Bayés dijo “presente” cuando lo llamé para colaborar en este proyecto, siempre al lado de los residentes. En su escrito sobre Síndrome de Brugada (recuerden que Bayés es el primer autor del 3^{er} Consenso sobre Síndrome de Brugada)⁹ está uno de los mejores enfermeros-investigadores que dio Iberoamérica, el señor García-Niebla. Sus escritos se leen y citan en todas las publicaciones de altísimo nivel¹⁰.

El tema del intervalo QT corto estará a cargo del genial maestro en electrocardiografía, el Prof. Dr. Andrés Ricardo Pérez-Riera, argentino radicado en San Pablo, Brasil, considerado uno de los actuales maestros de la electrocardiografía mundial. Su próximo libro⁷ desafia lisa y llanamente la anatomía eléctrica cardíaca tal cual la conocíamos hasta ahora. Lo acompaña su camarada de siempre (y coautor del libro), el Dr. Raimundo Barbosa Barros, de Fortaleza, Brasil.

El capítulo de QT largo, una patología relativamente frecuente, quedó en manos de la escuela de electrocardiografía de Medellín, Colombia (como la conocemos en el ambiente educativo de la electrocardiografía), a cargo de los brillantes Dres. Uribe y Duque, acompañados por uno de sus mejores alumnos, el Dr. Jorge Velásquez. Ellos son los responsables de múltiples libros de electrocardiografía, que prontamente se podrán bajar de manera gratuita de la página *web* de la Sociedad Interamericana de Cardiología¹¹. ¡Han escrito un volumen que resulta imperdible!

El grupo de electrocardiografía de la escuela mexicana, muy rica en su historia, está representada por dos excelentes colegas de reputación internacional, los Dres. Márquez e Iturralde, quienes tienen larga experiencia en síndrome de Andersen-Tawil y han publicado mucho al respecto¹². Ellos nos enseñarán qué hay de nuevo en esta forma infrecuente, pero letal, de QT largo.

Por último, dos colegas y amigos, el Dr. Arce, de Bolivia, y el Dr. Femenía, de Mendoza, Argentina, disertarán sobre TV polimórfica catecolaminérgica, cómo diagnosticarla y abordarla.

El programa fue confeccionado para contestar las preguntas más frecuentes y mostrar imágenes que pueden ayudar a pensar y recordar estos infrecuentes síndromes. Al mismo tiempo, están escritos por personas involucradas en el cuidado de estos enfermos, y los lectores podrán apreciar no solo la adecuada revisión de la literatura sino también el agregado de la experiencia de cada uno en el manejo de casos complejos.

Los invito entonces a compartir estos 5 volúmenes que fueron creados especialmente para la *Revista del CONAREC* y tienen a los residentes como los destinatarios de estos trabajos.

Esperamos que disfruten la lectura de estos artículos, tanto o más de lo que nosotros hemos disfrutado preparándolos.

ADRIÁN BARANCHUK

Associate Professor of Medicine and Physiology Head, Heart Rhythm Service Cardiac Electrophysiology and Pacing.
Kingston General Hospital, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.
barancha@kgh.kari.net. Ph: 613 549 6666 ext 3801 - Fax: 613 548 1387

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Riera AR, Schapachnik E, Dubner S, Baranchuk A. El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Segunda parte: Descripción del síndrome del QT prolongado, corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010;39(2):69-80.
2. Pérez Riera AR, Schapachnik E, Dubner S, Baranchuk A. El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de las enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Primera parte: Síndrome de Brugada. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010;39(1):8-15.
3. Baranchuk A. *Atlas of Advanced ECG Interpretation*, Editor: A. Baranchuk, Co-Editors: CS Simpson, DP Redfeam, H. Abdollah. Editorial REMEDICA, London UK; 2013
4. Baranchuk A. How to teach electrocardiology? *Rev Fed Arg Cardiol* 2011;40(2):186.
5. Baranchuk A, Bayés-Genís A. Naming and classifying old and new ECG phenomena. *CMAJ* 2016. Jan 11 (Epub ahead of print).
6. Quinn K, Baranchuk A. Feasibility of a novel digital tool in automatic scoring of an online ECG examination. *Int J Cardiol* 2015;185:88-89.
7. Pérez-Riera AR. Left Septal Fascicular Block, Editors: Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Baranchuk A. Springer, Switzerland, 2016.
8. Bayés de Luna A. *Clinical Arrhythmology*, Editor: Bayés de Luna A. Wiley-Blackwell (NJ, USA), 2011.
9. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggreffe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus document. *J Electrocardiol* 2012;45(5): 433-442.
10. Bayés de Luna A, García-Niebla J, Baranchuk A. New electrocardiographic features in Brugada syndrome. *Curr Cardiol Rev* 2014;10(3):175-180.
11. <http://www.siocardio.com/>.
12. Villatoro MA, Márquez MF, Gómez-Flores J, Nava S, Colin L, Iturralde P. Andersen-Tawil syndrome. A diagnostic challenge. *Int J Cardiol* 2015; 205:163-164.

Artomey[®]

Rosuvastatin 5/10/20/40 mg

Máxima prevención de la enfermedad cardiovascular



MAYOR POTENCIA

- **25% de reducción de riesgo relativo de mortalidad en pacientes de alto riesgo.**

Vasc Health Risk Manag. 2007 Oct; 3(5): 615-627.

- **Eficaz reducción del LDL-C hasta un 55%.**

Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 21:11

- **Mayor eficacia que atorvastatina 80 mg en la reducción del LDL-C y aumento del HDL-C.**

Pitt B et al. Am J Cardiol. 2012;109:1239-46

- **Reduce la progresión de la enfermedad aterosclerótica.**

Vasc Health Risk Manag. 2007 Oct; 3(5): 615-627.

- **Óptima tolerabilidad y seguridad.**

Am J Cardiol 2003; 93: 152-160

PRESENTACIONES: |➤➤

ARTOMEY[®] 5 - 10 - 20 - 40 mg envases conteniendo 30 comp. recubiertos.

ARTOMEY[®] 10 mg envases conteniendo 60 comp. recubiertos.

50%  



Nueva presentación de
40 mg x 30 comprimidos

SÍNDROME DE QTc LARGO

LONG QTc SYNDROME

JORGE ENRIQUE VELÁSQUEZ¹, WILLIAM URIBE², MAURICIO DUQUE³, ADRIÁN BARANCHUK⁴

RESUMEN

El Síndrome de QT largo (SQTL) es una canalopatía responsable de la prolongación anormal de la repolarización ventricular con un comportamiento hereditario muy importante. Este artículo revisa de manera profunda los hallazgos electrocardiográficos y genéticos que permitirán al lector aumentar sus conocimientos con el fin de diagnosticar y clasificar de la mejor manera posible a su paciente con síndrome de QT largo. Sus manifestaciones clínicas van desde palpitaciones hasta episodios sincopales, los cuales pueden dar como resultado paro cardíaco y muerte súbita. Afecta predominantemente a personas jóvenes y por lo demás sanas, que frente a ciertos estímulos o condiciones físicas, emocionales o farmacológicas ponen de manifiesto la alteración electrocardiográfica y sus consecuencias clínicas. Actualmente, el conocimiento de la alta mortalidad de esta enfermedad y el apoyo de las herramientas diagnósticas, que van desde el simple electrocardiograma hasta las pruebas de biología molecular y las múltiples opciones terapéuticas disponibles no es posible aceptar que personas jóvenes estén en riesgo de morir súbitamente por falta de un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y adecuado.

Palabras clave: síndrome de QT largo, arritmias cardíacas, muerte súbita, canalopatías.

ABSTRACT

Long QT syndrome (LQTS) is a channelopathy responsible for the abnormal prolongation of ventricular repolarization with a very important inherited pattern. This paper reviews in depth, the electrocardiographic and genetic findings that would allow readers to increase their knowledge to be able to diagnose and classify in the best way possible, a patient with long QT syndrome. Its clinical manifestations go from palpitations to syncopal events, which could lead to heart arrest and sudden cardiac death. It predominantly affects young and healthy people, that in the face of certain stimuli or physical, emotional or pharmacological conditions manifest the electrocardiographic alteration and its clinical consequences. Currently, with the knowledge on the high mortality of this disease and the support of the diagnostic tools, that range from a simple ECG to molecular biology tests and the multiple therapeutic options available, we should not accept for young people to be in a risk of dying suddenly due to the absence of an early diagnosis and a timely and proper treatment.

Keywords: long QT syndrome, cardiac arrhythmias, channelopathies, sudden cardiac death.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):015-020 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno familiar en el cual los individuos afectados presentan un retardo en la repolarización ventricular y en el electrocardiograma (ECG) una prolongación del intervalo QTc. Esta entidad corresponde a una canalopatía genética que tiene una penetrancia variable y que produce un mayor riesgo de presentar síncope, taquicardia ventricular polimórfica (torsade de pointes) y muerte súbita de origen arritmico (**Figura 1**). La prevalencia se estima en 1:2000 nacidos aparentemente sanos¹. Esta prevalencia refleja solo los recién nacidos con un QTc anormalmente largo y no tiene en cuenta una cantidad

muy importante de pacientes afectados con mutaciones ocultas positivas. Es claro a la fecha, que personas con QTc con valores normales o límites pueden ser portadores de mutaciones silentes. De hecho, ahora sabemos que estos portadores son en realidad bastante comunes, y representan el 36% de los pacientes con SQTL1, el 19% de los pacientes con SQTL2 y el 10% de los pacientes con SQTL3².

FISIOPATOLOGÍA DEL SQTL

La prolongación del intervalo QTc es el marcador principal de esta entidad y es el resultado de una reducción en la corriente de salida de potasio (K) durante la fase 3 del potencial de acción (pérdida de la función), o a la mayor entrada de iones de sodio o calcio al interior de los miocitos, debido a una alteración en los canales de dichos iones (ganancia de la función) (**Figura 2**).

Las causas genéticas más comunes de SQTL implican mutaciones en los siguientes genes: (1) KCNQ1, que codifica la subunidad α del canal de K⁺, la activación de los canales lentos de potasio (KCNQ1; LQT1), resultando en una reducción de la corriente IKs; esta corriente es fundamental para la adaptación del intervalo QT cuando aumenta la frecuencia cardíaca. Cuando el IKs es defectuoso, el intervalo QT no logra adaptarse durante la taquicardia sinusal, creando así una condición altamente arritmogénica. Las mutaciones heterocigotas son responsables del patrón dominante del síndrome de Romano Ward (RW) SQTL1 y sus múltiples variantes. Las alteraciones homocigotas o heterocigotas compuestas son las responsables de la presentación del patrón recesivo del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (JLN) caracterizado por sordera, la cual es causada por el déficit de la co-

1. Director del Departamento de Electrofisiología de SOMER INCARE. Staff de Electrofisiología del grupo CES Cardiología y la Clínica las Américas. Profesor Universidades CES y UPB, Medellín y Rionegro, Colombia.
2. Director del Departamento de Electrofisiología de Centros Especializados de San Vicente Fundación y CES Cardiología. Profesor Universidades CES y UPB, Medellín y Rionegro, Colombia.
3. Director del Departamento de Cardiología del Grupo CES Cardiología, Director del Fellowship de Cardiología y Electrofisiología Universidad CES, Medellín, Colombia. Profesor Universidades CES y UPB.
4. Associate Professor of Medicine and Physiology. Cardiac Electrophysiology and Pacing Head, Heart Rhythm Service Kingston General Hospital FAPC Kingston ON Queen's University.

✉ **Correspondencia:** William Uribe | Calle 38 # 54A -35 4to piso, Rionegro Antioquia, Colombia | wuribe@une.net.co

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 19/12/2015 | Aceptado: 01/01/2016

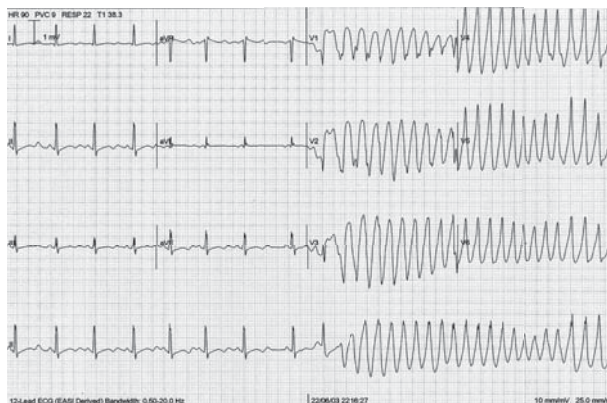


Figura 1. Torsade de pointes en paciente con QTc 590 ms. Inicia el trazo en ritmo sinusal y a partir de las derivaciones precordiales se puede observar la TV de puntas torcidas

Tabla 1. Genes y proteínas alterados en el SQT.

Gen	Frecuencia	Proteína (Efecto funcional)
KCNQ1 (LQT1)	40-55%	Kv7.1 (▼)
KCNH2 (LQT2)	30-35%	Kv 11.1 (▼)
SCN5A (LQT3)	5-10%	NaV1.5 (▲)
ANKB (LQT4)	<1%	Ankirin B (▼)
KCNE1 (LQT5)	<1%	MinK (▼)
KCNE2 (LQT6)	<1%	MIRP1 (▼)
KCNJ2 (LQT7)	<1%	Kir2.1 (▼)
CACNA1C (LQT8)	<1%	Canal L de Ca (▲)
CAV 3 (LQT9)	<1%	Caveolin 3 (▼)
SCN4B (LQT10)	<1%	Canal Na β4 (▼)
AKAP9 (LQT11)	<1%	Yotiao (▼)
SNTA1 (LQT12)	<1%	Sintrofina α1 (▼)
KCNJ5 (LQT13)	<1%	Kir3.4 (▼)

Modificado de Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:868-877.

rriente IKs en el oído interno. (2) KCNH2, que corresponde al gen Gen que codifica la subunidad α del canal de activación rápida de potasio (KCNH2; LQT2) y produce una reducción de la corriente IKr; esta es la principal determinante de la fase 3 del potencial de acción cardíaco. (3) El gen SCN5A, que codifica las subunidades α del canal de sodio (SCN5A; LQT3), el cual resulta en un aumento de las corrientes tardías de Na⁺ (Figura 2). Esta mutación tiene diferentes formas de presentación, tales como síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, fibrilación auricular o incluso como patrones electrocardiográficos de disfunción sinusal. Dichos tipos de comportamiento hacen aún más compleja su aproximación diagnóstica y terapéutica y han sido reconocidos como síndrome de superposición, en inglés *overlap syndrome*. Estos tres genes son responsables de más del 97% de las mutaciones identificadas en pacientes con SQT³.

Una vez encontrados estos actores principales, se ha descrito un número creciente de genes relacionados con canales y proteínas reguladoras de los mismos, cuya manifestación electrocardiográfica es la prolongación del intervalo QT. Existen a la fecha al menos 13 genotipos de SQT, la mayoría de ellos asociados a defectos en canales iónicos (QTL1, QTL2, QTL3, QTL5, QTL6, QTL7, QTL8 y QTL10); de igual forma, las mutaciones en proteínas que no son parte de los canales pueden afectar las corrientes iónicas y manifestarse como QTL (QTL4, QTL9, QTL11, QTL12) (Tabla 1)¹.

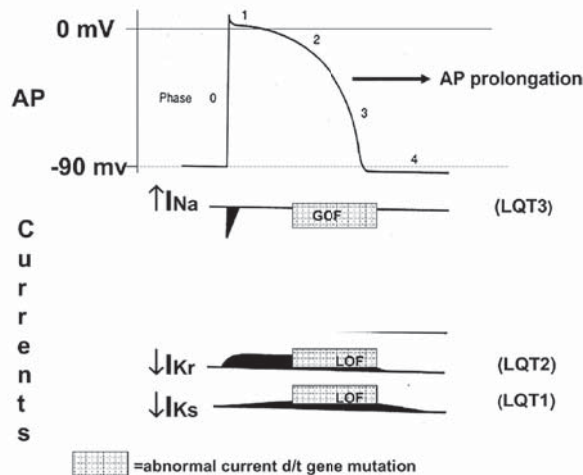


Figura 2. Representación gráfica del rol de cada una de las mutaciones descritas y su efecto en el potencial de acción. GOF: ganancia de la función. LOF: pérdida de la función.

Tabla 2. Valores de QTc calculados mediante la fórmula de Bazett para el diagnóstico de la prolongación del intervalo QT.

Clasificación	1 - 15 años	Adulto hombre	Adulto mujer
Normal	<400 ms	<430 ms	<450 ms
Limitrofe	440-460 ms	430-450 ms	450-470 ms
Prolongado	>460 ms	>450 ms	>470 ms

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación típica del SQT son el síncope o la muerte súbita desencadenados por el estrés físico o emocional en personas jóvenes, en quienes durante la evaluación del ECG se demuestra prolongación del intervalo QT. La falta de atención adecuada a los episodios sincopales en este tipo de pacientes puede traer consecuencias mortales.

Las manifestaciones clínicas como el síncope se pueden originar en una taquicardia ventricular de torsión de punta que degenera en fibrilación ventricular y se aborta espontáneamente. Lo que es claro a la fecha es que cada uno de los 3 principales genotipos tiene un modo de presentación particular. El estrés físico es el desencadenante para el SQT1, el estrés emocional (estímulo auditivo) para el SQT2, y finalmente el reposo o durante el sueño para los de SQT3. Basados en este análisis, las personas afectadas por los SQT2-3 pueden realizar ejercicio no competitivo, situación que debe ser proscrita para los SQT1⁴. Los cambios hormonales en la mujer son de vital importancia en el riesgo de eventos para las pacientes portadoras de SQT2 comparado con las de SQT1. Las alteraciones del sueño en el período del posparto pueden ser los desencadenantes, pero de igual forma el período global de perimenopausia implica un riesgo muy importante de eventos cardíacos para las mujeres⁵.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los pacientes con sospecha de SQT son evaluados de manera inicial, generalmente por un cardiólogo o electrofisiólogo cuando el paciente consulta después de haber presentado una arritmia cardíaca, un síncope, un paro cardíaco abortado o un episodio de muerte sú-



Figura 3. Alteraciones morfológicas de la onda T en SQTL, la flecha señala un segundo componente de la onda T (melladura o muesca).

bita reanimada. La mayoría de los casos se presentan en adolescentes o adultos jóvenes. El diagnóstico diferencial incluye un espectro de trastornos arritmogénicos incluyendo la cardiopatía hipertrófica, la cardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, el síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada (SB).

Las condiciones en las que se desencadenan los episodios de síncope pueden sugerir la etiología de los mismos. Es así como el síncope que ocurre durante el ejercicio se observa con mayor frecuencia en los pacientes con cardiopatía hipertrófica, SQTL1 (natación en particular), y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, mientras que este tipo de eventos se produce con mayor frecuencia en reposo en pacientes con SQTL2, SQTL3, síndrome de Brugada y cardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

ELECTROCARDIOGRAMA

Es fundamental el análisis de todos los electrocardiogramas disponibles del paciente que se está evaluando por sospecha de SQTL. A menos que el ECG analizado presente un intervalo QT que sea superior a 550 milisegundos (ms), hallazgo que indica que el SQTL es el origen del síntoma del paciente, un paciente con SQTL puede presentarse con un intervalo QTc normal, límite o prolongado, de acuerdo con los criterios propuestos por Moss y Robinson (Tabla 2). Los valores de QTc (corregido mediante la fórmula de Bazett) son parámetros que se ven modificados por el género y la edad, reconociendo que las mujeres y los niños presentan valores más largos que los hombres adultos. Recientemente, se demostró la utilidad del valor del intervalo QTc medido a los 4 minutos de la fase de recuperación de una prueba de esfuerzo convencional. Un valor ≥ 445 ms permite diferenciar los portadores de los no portadores de SQTL. La combinación de este último criterio con un valor de QTc en reposo (>470 ms en hombres y >480 ms en mujeres) tiene una sensibilidad $>94\%$ y especificidad $>90\%$ para el diagnóstico de SQTL 1 y 2⁶.

MORFOLOGÍA DE LA ONDA T

Moss et al. describieron en forma detallada diferentes patrones de repolarización en pacientes con QT prolongado, que incluyen: ondas T planas, bifidas o con muescas, de base amplia con un componente ascendente lento, ondas T picudas y otras alteraciones que luego incluyeron la onda U⁷. Posteriormente, surgen dos conceptos en relación con la alta tasa de variación en la morfología de la onda T evidenciada latido a latido. Fenómeno, inicialmente conocido como onda T alternante y actualmente como variabilidad de la onda T (Figuras 3 y 4)⁸.

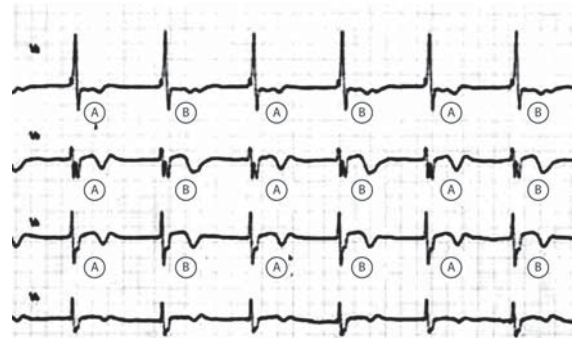


Figura 4. Onda T alternante, donde la A representa una morfología que alterna con la que presenta la B.

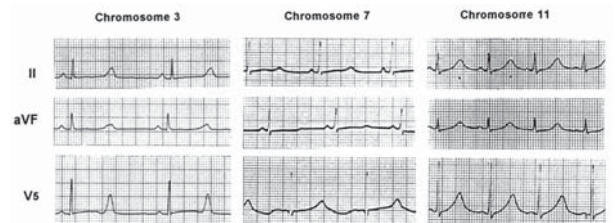


Figura 5. Registros de ECG de las derivaciones II, aVF y V5 en tres pacientes procedentes de familias con síndrome de QT largo vinculados a los marcadores genéticos en los cromosomas 3, 7 y 11.

De igual forma, Moss et al. demostraron la relación entre el patrón morfológico y el genotipo de QTL así: los pacientes con SQTL1 presentan ondas T de base amplia; con SQTL2 presentan ondas T de baja amplitud y es frecuente la presencia de muescas y, finalmente, en el SQTL3 presentan un segmento ST relativamente largo seguido por una onda T alta (Figura 5). Las variaciones en la morfología de la onda T son de vital importancia en aquellos pacientes con intervalo QTc <440 ms (considerados como normales) en quienes se sospecha un SQTL⁷.

PAUSAS SINUSALES

Son más frecuentes en pacientes con SQTL3, se presentan de forma súbita y de larga duración y pueden ser tan importantes que pueden ser el detonante para una taquicardia polimórfica. Estos cambios se acompañan de alteraciones en la onda T (muescas o melladuras), y es a partir de estas pausas que se generan los fenómenos repetitivos de taquicardia ventricular. El diagnóstico de este tipo de alteraciones implica una modificación en el enfoque terapéutico⁹.

ÍNDICE DE SQTL

Los hallazgos electrocardiográficos descritos se deben analizar a la luz de la clínica de cada paciente. Para definir la probabilidad diagnóstica en el SQTL, es bastante útil el índice desarrollado por Schwartz et al., en el cual un valor mayor de 4 se considera alta probabilidad para el diagnóstico; si el valor está entre 2 y 3, se considera una probabilidad intermedia y si es un valor de 1, la probabilidad es baja (Tabla 3).

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La necesidad de determinar las personas afectadas en un grupo familiar es de vital importancia. El tener una o dos personas portadoras de

la enfermedad en una misma familia hace necesario que su entorno sea adecuadamente estudiado dada la alta incidencia de mutaciones silentes, que aun por esta condición silente, no modifican el riesgo de presentar eventos cardíacos en caso de la exposición a medicamentos que puedan prolongar el QT.

No solo el tipo de SQT de cada paciente es importante al momento de definir el riesgo; el tipo de mutación, su ubicación al interior de la proteína y su significado clínico son altamente variables. Es así que mutaciones como la *KCNQ1-A341V* tienen un mayor riesgo de eventos cardíacos que aquellos que no la presentan¹⁰.

Este tipo de comportamientos se han descrito para distintas mutaciones en los síndromes de QTL, incluso para el síndrome de superposición donde la presencia de *SCN5A-E1784K* es responsable de la coexistencia de síndrome de Brugada, disfunción y SQT3, haciendo necesario un estudio más detallado del tipo de medicación a utilizar (antiarrítmicos grupo I)¹¹.

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE QT LARGO DE ACUERDO AL CONSENSO DE LAS ASOCIACIONES AMERICANA, EUROPEA Y ASIA/PACÍFICO DE RITMO CARDÍACO (HRS-EHRA-APHRS)¹²

- SQT se diagnostica en presencia de:
 - Un índice de riesgo de SQT $\geq 3,5$ en ausencia de una causa secundaria de prolongación del intervalo QT.
 - Una mutación patógena de manera inequívoca en uno de los genes LQTS.
 - Un intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca mediante la fórmula de Bazett (QTc) ≥ 500 ms en un ECG de 12 derivaciones en forma repetida y en ausencia de una causa secundaria de prolongación del intervalo QT.
- Un SQT puede diagnosticarse en presencia de un QTc entre 480-499 ms en ECGs seriados de 12 derivaciones en un paciente que presente síncope de origen inexplicable en ausencia de una causa secundaria de prolongación del intervalo QT y en ausencia de una mutación patógena.

TRATAMIENTO

El principal mecanismo que propicia la aparición de arritmias es el incremento súbito en la actividad simpática. Es por esto que, las modificaciones en el tono simpático y en la carga de actividad simpática cardíaca modifican en forma importante la tasa de eventos cardíacos.

BETABLOQUEANTES

Representan la primera línea terapéutica en los pacientes con SQT sintomáticos. El propranolol es el agente con mayor evidencia y más utilizado con dosis que van desde 2 hasta 4 mg/kg/día. Una segunda opción, igualmente eficaz con una vida media más prolongada es el nadolol, a una dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día. El beneficio de los betabloqueadores no es un efecto de grupo y la mayor tasa de eventos cardiovasculares se ha observado en pacientes tratados con metoprolol o atenolol.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para SQT.

Hallazgo	Puntaje
• Electrocardiograma	
QTc en ms	
>480	3
460-470	2
450 (hombres)	1
Torsades de pointes	2
Onda T alternantes	1
Muecas en onda T en tres derivaciones	1
Frecuencia cardíaca baja para la edad	0,5
• Historia clínica	
Síncope	
Bajo situación de estrés	2
No relacionado con estrés	1
Sordera congénita	0,5
• Historia familiar	
Familiares con diagnóstico definitivo de SQT	1
Muerte súbita cardíaca en familiar de primer grado menor de 30 años	0,5

Es claro a la fecha que los betabloqueadores son de gran utilidad en pacientes con SQT1, con evidencia científica que demuestra, mortalidad cercana al 0,5%, y el combinado de muerte súbita y paro cardíaco del 1%. La respuesta en pacientes con SQT2 no es igual de eficaz, sin que esto signifique que no se deban usar⁹. De igual forma, el beneficio también es menor en los pacientes afectados con SQT3, donde se puede diferenciar una población en la que pueden ser útiles, y es aquella en la cual las personas no han presentado eventos arrítmicos en el primer año de vida.

La principal causa de falla terapéutica por parte de estos medicamentos es en realidad una falla del paciente en la adherencia al tratamiento¹.

DENERVACIÓN SIMPÁTICA CARDÍACA

Consiste en la remoción de los primeros 4 ganglios torácicos, simpáticos izquierdos. Se debe respetar la porción superior del ganglio estrellado para evitar el síndrome de Horner. Los efectos de esta intervención consisten en reducción del QT en un promedio de 39 ms (se considera un marcador de buena respuesta un intervalo $QTc < 500$ ms en el posquirúrgico), lo que produce una reducción en más del 90% de los eventos cardíacos en pacientes considerados de alto riesgo. En pacientes portadores de cardiodesfibrilador, esta intervención se asoció con una reducción muy importante en el número de terapias y de los episodios de tormenta eléctrica¹³.

ESTIMULACIÓN CARDÍACA Y CARDIODESFIBRILADOR

El implante de marcapasos deberá ser considerado en algunos pocos casos, principalmente para el tratamiento de las pausas que desencadenan la taquicardia ventricular de puntas torcidas. En estos casos, el implante del marcapasos se considera una terapia complementaria que permitirá aumentar la dosis de los betabloqueadores. Generalmente, esta posible indicación de los marcapasos se reemplaza por el implante de un cardiodesfibrilador, ya que estos tienen las mismas funciones de los marcapasos.

La recomendación actual para el implante de un cardiodesfibrilador (CDI) es para todos los casos de muerte súbita o paro cardíaco, inde-

pendiente de la presencia o no de tratamiento farmacológico. La situación real es que existe una muy pobre adherencia a las recomendaciones y se ha demostrado un uso no racional de esta terapia, con sobrecostos para el sistema de salud y riesgos para los pacientes.

En pacientes portadores de cardiodesfibrilador se han descrito predictores de terapias apropiadas. Estos son: edad menor de 20 años, QTc >500 ms, historia de paro cardíaco previo y eventos cardíacos previos a pesar de tratamiento. La ausencia de estas condiciones excluye la posibilidad de terapias a 7 años, tenerlas todas implica un riesgo del 70% de terapias apropiadas⁹.

OTRAS TERAPIAS

En pacientes con SQT1, las actividades deportivas y situaciones de estrés emocional están proscriptas y especialmente la natación. En pacientes con SQT2 se recomienda garantizar niveles séricos de potasio normales, con suplementos de este, pudiéndose incluso utilizar diuréticos ahorradores de K⁺. Adicionalmente se deben suprimir los estímulos auditivos durante el sueño (retiro de teléfonos, alarmas, relojes)¹⁴.

Los pacientes con SQT 3 secundario a alteración del SCN5A pueden ser candidatos a manejo con antiarrítmicos de Clase I tipo mexiletina¹⁵. Para definir su utilidad es necesario evaluar la respuesta a la mitad de la dosis oral, con evaluación electrocardiográfica continua. A los 90 minutos se logra el pico máximo de concentración del medicamento y se debe evaluar el comportamiento del intervalo QT. Una respuesta favorable se traduce en una reducción de más de 40 ms en el intervalo QT. En estos casos, la mexiletina se adiciona a la terapia con betabloqueadores¹.

RECOMENDACIONES DE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN EL SÍNDROME DE QT LARGO DE ACUERDO AL CONSENSO DE LAS ASOCIACIONES AMERICANA, EUROPEA Y ASIA/PACÍFICO DE RITMO CARDÍACO (HRS-EHRA-APHRS).

Clase I:

1. Se recomiendan los siguientes cambios en el estilo de vida en todos los pacientes con diagnóstico de SQT:
 - a. Evitar el uso de medicamentos que se asocian con prolongación del intervalo QT (www.qt4life.org)
 - b. Identificación y corrección de las alteraciones electrolíticas que pueden ocurrir durante condiciones como la diarrea, el vómito, los trastornos metabólicos o las dietas para la reducción de peso.

2. Se recomienda el uso de los betabloqueadores en pacientes con un diagnóstico de SQT, que son:
 - a. Asintomáticos con intervalo QTc \geq 470 ms.
 - b. Sintomáticos por síncope o documentación de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (TV/FV).
3. Se recomienda la denervación simpática cardíaca izquierda para los pacientes de alto riesgo con un diagnóstico de LQTS, en quienes:
 - a. El implante de cardiodesfibrilador (CDI) está contraindicado o no se desea.
 - b. Los betabloqueadores no son eficaces en la prevención de síncope o arritmias, no son bien tolerados, no se desea su uso o están contraindicados.
4. Se recomienda el implante de un cardiodesfibrilador en pacientes con un diagnóstico de SQT que sobrevivan a un paro cardíaco.
5. Todos los pacientes con SQT que deseen participar en los deportes de competición deben ser remitidos a un especialista clínico para la evaluación de riesgos.

Clase IIa

6. Los betabloqueadores pueden ser útiles en pacientes con diagnóstico de SQT asintomáticos con QTc \leq 470 ms.
7. El implante de un cardiodesfibrilador puede estar indicado en pacientes con diagnóstico de SQT que experimentan eventos sincopales recurrentes en presencia de tratamiento con betabloqueadores.
8. La denervación simpática cardíaca izquierda puede ser útil en pacientes con diagnóstico de SQT que experimentan recurrencias de eventos de terapias de cardiodesfibrilador/síncope en presencia de tratamiento con betabloqueadores/cardiodesfibrilador.
9. Los bloqueadores de los canales de sodio pueden ser útiles como terapia complementaria para los pacientes con LQT3 con un intervalo QTc >500 ms, si se demuestra una reducción del intervalo QTc en más de 40 ms después de una prueba oral con uno de estos medicamentos.

Clase III

10. Salvo bajo circunstancias especiales, el implante de un cardiodesfibrilador NO estará indicado en pacientes con SQT asintomáticos que no han sido previamente tratados con beta bloqueadores¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-1767.
2. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348: 1866-1874.
3. Schwartz PJ, Crotti L, and Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:868-877.
4. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-3386.
5. Buber J, Mathew J, Moss AJ, Hall WJ, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation* 2011;123: 2784-2791.

6. Sy RW, van der Werf C, Chatta IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011;124:2187-2194.
7. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995;92: 2929-2934.
8. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1541-1546.
9. Schwartz P, Crotti L. Long and Short QT Syndromes. In Zipes DP and Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: From the cell to bedside*. Ed 6. Philadelphia: Elsevier- Saunders 2013. 93. 935-946.
10. Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, Shimizu W, Denjoy I, Schulze-Bahr E, et al. The common Long QT syndrome mutation KCNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation* 2007; 116: 2366-2375.
11. Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, et al. The E1784K mutation in SCN5A gene is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118:2219-2229.
12. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm* 2013 (10);12: 1932-1963.
13. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109:1826-1833.
14. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long- QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103:89-95.
15. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 1995; 376: 683-685.

POSCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO: MECANISMOS, COMORBILIDADES Y POSIBLE APLICACIÓN CLÍNICA

ISCHEMIC POSTCONDITIONING: MECHANISMS, CO-MORBIDITIES, AND POSSIBLE CLINICAL USEFULNESS

MARÍA AILÍN GOYENECHÉ¹, MARTÍN DONATO², RICARDO J. GELPI³

RESUMEN

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte e insuficiencia cardíaca en el mundo, por lo que en los últimos años se han estudiado nuevas estrategias terapéuticas con el objetivo de mejorar la condición clínica de los pacientes. En este sentido, ha sido demostrado que breves episodios de isquemia/reperfusión realizados al inicio de la reperfusión reducen el tamaño de infarto. Este fenómeno denominado "poscondicionamiento isquémico" ha llamado la atención considerablemente y es fuente de numerosas investigaciones por su potencial extrapolación clínica. Por un lado, se ha demostrado que diferentes autacoides (p. ej., adenosina, bradikinina, opioides, etc.), citoquinas y cambios a nivel mitocondrial estarían involucrados en el mecanismo de protección del poscondicionamiento isquémico. Por otro lado, se han estudiado diferentes agentes farmacológicos que imitan la cardioprotección otorgada por el poscondicionamiento isquémico. En esta revisión se analizan los mecanismos de protección del poscondicionamiento isquémico, la relación de este fenómeno con algunas comorbilidades y su posible extrapolación clínica.

Palabras clave: infarto de miocardio, isquemia, poscondicionamiento isquémico.

ABSTRACT

Since ischemic heart disease is a major cause of mortality and heart failure, novel therapeutic strategies are expected to improve the clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction. Brief episodes of ischemia/reperfusion performed at the onset of reperfusion can reduce infarct size; a phenomenon termed "ischemic postconditioning". Extensive research has determined that different autacoids (e.g., adenosine, bradykinin, opioids, etc.) and cytokines, their respective receptors, kinase signaling pathways and mitochondrial modulation are involved in ischemic conditioning. The modification of these factors by pharmacological agents mimics the cardioprotection by ischemic postconditioning. Here, the potential mechanisms of ischemic postconditioning, the presence of co-morbidities and the possible extrapolation to the clinical setting are reviewed. In the near future, large, multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trials will be required to determine whether pharmacological and/or ischemic postconditioning can improve the clinical outcomes of patients with ischemic heart disease.

Keywords: myocardial infarction, ischemia, ischemic postconditioning.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):021-029 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo la principal causa de muerte e insuficiencia cardíaca en la población mundial, a pesar de los avances realizados en su tratamiento¹. En los Estados Unidos, cerca de 1 millón de personas sufren un infarto agudo de miocardio anualmente, y aproximadamente el 29% son infartos con supradesnivel del segmento ST². Por esta razón, el desarrollo de nuevas estrategias para mejorar el pronóstico de los pacientes con esta patología es de real importancia. Hasta la actualidad, la principal estrategia terapéutica con la que se cuenta es la reperfusión; sin embargo, paradójicamente, la denominada injuria por reperfusión limita los beneficios del restablecimiento del flujo coronario en el lecho isquémico.

En el ámbito experimental se han descrito diferentes métodos que fueron capaces de limitar o aún reducir el área de infarto. Sin embargo, solo unos pocos han podido ser extrapolados con éxito al ámbito clínico. Entre estos se destaca el poscondicionamiento isquémico, el cual consiste en la realización de períodos cortos de isquemia/reperfusión al inicio de la reperfusión³. Dado que este procedimiento necesita ser llevado a cabo al inicio de la reperfusión, presenta un gran potencial clínico y, en consecuencia, ha captado la atención de los investigadores. Esta revisión se focalizará en describir algunos de los mecanismos involucrados en la protección otorgada por el poscondicionamiento isquémico, su asociación con algunas comorbilidades y su posible extrapolación clínica.

BLANCOS DEL POSCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

EFFECTO SOBRE EL TAMAÑO DE INFARTO

En el año 2003, Zhao y cols.³ demostraron que 3 ciclos de 30 segundos de reperfusión/isquemia realizados en forma posterior a un episodio de isquemia prolongado disminuyen el tamaño de infarto y atenúan la disfunción endotelial. Este fenómeno fue denominado poscondicionamiento isquémico. En concordancia con el trabajo original de Zhao y cols.³, nosotros mostramos que el poscondicionamiento isquémico reduce el tamaño de infarto en corazones aislados de conejo⁴, siendo esta reducción similar a la

1. Becaria del Consejo Interuniversitario Nacional (CIN).

2. Miembro del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET).

3. Director del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

✉ **Correspondencia:** Ricardo J. Gelpi | Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. JE Uriburu 950 - 2do piso. CP 1114. Buenos Aires, Rep. Argentina | rgelpi@fmed.uba.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 16/04/2015 | Aceptado: 05/05/2015

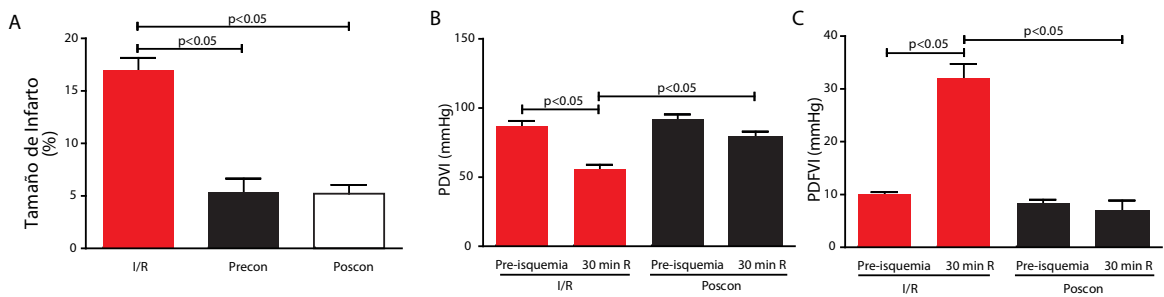


Figura 1. El panel A muestra que tanto el poscondicionamiento (Poscon) como el preconditionamiento (Precon) isquémico reducen de forma similar el tamaño de infarto. Los paneles B y C muestran la recuperación de la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI) y de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PDFVI) después de 30 minutos de reperusión, en corazones sometidos a un protocolo de poscondicionamiento isquémico. El poscondicionamiento mejora la recuperación de la función ventricular sistólica y atenúa el aumento de la rigidez diastólica.

obtenida con un protocolo de preconditionamiento isquémico (Figura 1A). Estos hallazgos fueron reproducidos en nuestro laboratorio en corazones aislados de rata, en los que el poscondicionamiento isquémico redujo el área de infarto, pero en este caso en menor proporción que el preconditionamiento isquémico (datos no mostrados). Otros estudios también confirmaron estos resultados en diferentes especies como el ratón⁵ y el cerdo⁶. Una variable importante a considerar para obtener protección cuando se aplica un protocolo de poscondicionamiento isquémico es el algoritmo utilizado. Este algoritmo depende del tiempo después del cual la primera reoclusión es establecida, la duración y el número de reoclusiones y reperfusiones. En un modelo de rata nosotros mostramos una reducción significativa del tamaño de infarto, usando un algoritmo de 6 ciclos de isquemia/reperusión de 10 segundos cada uno. Otros investigadores han demostrado que el efecto benéfico sobre el infarto de miocardio se pierde si los ciclos se aplican 60 segundos después del inicio de la reperusión⁷. Es evidente que la reducción del tamaño de infarto depende de la "fuerza" del estímulo. Cortos o escasos ciclos son incapaces de reducir el tamaño de infarto; sin embargo, la protección aparece al incrementar el número de ciclos. El algoritmo también varía según la especie estudiada y su frecuencia cardíaca.

Pequeños animales con elevada frecuencia cardíaca, como la rata o el ratón, necesitan períodos cortos de isquemia/reperusión para activar la protección. Especies más grandes con menor frecuencia cardíaca, como el perro y el cerdo, necesitan ciclos más extensos. No está claro por qué existen estas diferencias, y es interesante la comprobación de que los estudios hechos en humanos muestran que los efectos benéficos se alcanzaron usando algoritmos similares a los usados en animales grandes.

Aunque no es posible identificar un algoritmo de poscondicionamiento "ideal", está claro que diferentes factores como la duración del período de isquemia, el número de ciclos realizados y otros, como género, edad y temperatura, contribuyen y/o modifican los resultados de los distintos estudios experimentales.

EFFECTO SOBRE EL ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular resulta dañado debido a la injuria por isquemia/reperusión. Una consecuencia de esto es menor respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, la cual está relacionada con una menor

síntesis de óxido nítrico (NO)⁸. Además, bajo estas circunstancias, los neutrófilos son más propensos a adherirse al endotelio vascular, ya que la expresión de moléculas de adhesión (P-selectina) y la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) se encuentra incrementada. El poscondicionamiento isquémico disminuye la expresión de P-selectina y, por lo tanto, la adhesión de neutrófilos y acumulación de estas células inflamatorias en el área de riesgo⁹. Estos hallazgos sugieren que el poscondicionamiento isquémico atenúa la disfunción del endotelio vascular. Sin embargo, no está claro si esta reducción del proceso inflamatorio es un efecto beneficioso *per se* o simplemente es la consecuencia de la menor necrosis observada.

Al momento de evaluar el daño por isquemia/reperusión es importante tener en cuenta la presencia del fenómeno de *no reflujo*. Este concepto hace referencia a una limitación parcial al flujo de sangre en el momento de la reperusión, a pesar de revertir por completo la oclusión coronaria¹⁰. El mecanismo propuesto para explicar este fenómeno es multifactorial, y los estudios histológicos han demostrado diversos grados de vasoespasmo de pequeños vasos, lesiones endoteliales, formación de burbujas en el sarcolema de células endoteliales y agregación de neutrófilos en los capilares¹¹. En este sentido, Zhao et al. demostraron que el poscondicionamiento reduce el área de no reflujo y mejora el flujo coronario¹². El mecanismo por el cual el poscondicionamiento mejora la función endotelial estaría relacionado con un aumento en la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS) neuronal y endotelial y en consecuencia a un aumento en la biodisponibilidad de NO. Sin embargo, en condiciones de hipercolesterolemia, el efecto beneficioso del poscondicionamiento isquémico se pierde, ya que el metabolismo del NO se encuentra gravemente alterado y, por lo tanto, el poscondicionamiento es incapaz de favorecer su síntesis¹².

EFFECTO SOBRE LA APOPTOSIS

Además de reducir el área de necrosis, algunos estudios sugieren que el poscondicionamiento isquémico podría atenuar la apoptosis que se produce durante la reperusión¹³. Por un lado, Tian et al. describieron que el poscondicionamiento isquémico reduce el número de células TUNEL positivas a través de la activación de la vía Stat3-JACK2 Bcl-2¹⁴. En el mismo sentido, Kin et al. demostraron que el poscondicionamiento reduciría la apoptosis miocárdica, disminuyendo la actividad de la caspasa-3 a través de la inhibición de los factores NF-kappa B y TNF- α ¹⁵. En tanto, Sun et al. mostraron, en un cultivo de

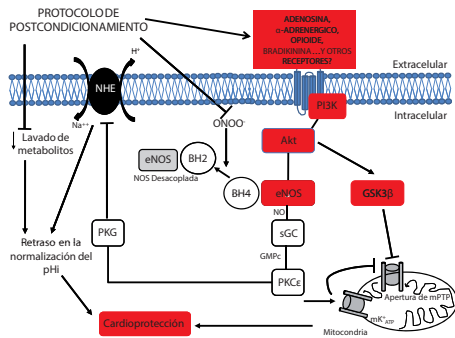


Figura 2. Esquema hipotético de las principales vías identificadas hasta ahora que podrían participar en el mecanismo del poscondicionamiento isquémico. El poscondicionamiento puede promover la acumulación o retrasar el lavado de diferentes mediadores (ligandos cardioprotectores extracelulares), cuya participación en el mecanismo de protección es necesaria. Se propone que ligandos tales como adenosina, bradiquina y sustancias opioides podrán tener la capacidad de actuar a través de receptores de membrana y activar múltiples quinasas intracelulares, que incluyen la vía de la PI3k/Akt. También existe evidencia que la activación de la enzima PKG puede ser parte del mecanismo de poscondicionamiento y esto puede estar por debajo de la vía Akt/NO/cGMP. La activación de Akt también induce la inhibición de la enzima GSK-3β, impidiendo la apertura del MPTP. Por otro lado, la apertura del canal mKATP, ha sido mencionada en algunos estudios farmacológicos, pero su rol específico aún es desconocido, aunque es posible que también participe inhibiendo la apertura de MPTP. Las flechas cortadas representan efectos inhibitorios, las flechas normales indican activación.

miocitos neonatales sometidos a 3 horas de hipoxia seguidas de 6 horas de reoxigenación, que el poscondicionamiento atenúa la tasa de apoptosis inhibiendo las señales JNK/P-38 y reduciendo la liberación de TNF y la expresión de la caspasa¹⁶.

Por otro lado, Penna et al.¹⁷ demostraron que el poscondicionamiento isquémico modula el nivel de diferentes quinasas implicadas en el mantenimiento de la integridad mitocondrial. El poscondicionamiento isquémico aumenta la fosforilación de la isoforma mitocondrial de la enzima GSK-3β, lo que conduce a una reducción en la liberación de citocromo C de la mitocondria y a una reducción en la actividad de la caspasa-3 intracelular, sugiriendo un efecto antiapoptótico.

La presencia de apoptosis en las áreas adyacentes al área de infarto ha sido descrita por varios autores^{18,19}. Sin embargo, su contribución al tamaño final del infarto sigue siendo controvertida. Algunos estudios indican que este tipo de muerte celular, aunque está presente en el miocardio reperfundido, sólo representa un pequeño porcentaje del total de células que mueren²⁰, mientras que en otros trabajos se observó que la interrupción de la apoptosis, usando inhibidores de caspasas, ha contribuido a atenuar el daño por isquemia/reperfusión²¹. Si bien se debe tener en cuenta que la actividad de la caspasa puede *per se* contribuir a la muerte por necrosis, estos resultados no descartan la posibilidad de que parte de la reducción en la extensión del infarto sea independiente de la inhibición de la apoptosis²². Por último, existen algunos estudios que discriminan el tipo de línea celular (miocitos, fibroblastos, células endoteliales, etc.) que muere por apoptosis. Por lo tanto, que el poscondicionamiento atenúe la tasa de apoptosis es un hallazgo interesante cuya relevancia debe ser tomada con cautela, particularmente en el contexto de infarto de miocardio.

EFEECTO SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

El efecto de distintas estrategias cardioprotectoras (precondicionamiento isquémico y poscondicionamiento) sobre la recuperación de la función ventricular luego de un período de isquemia (miocardio aton-

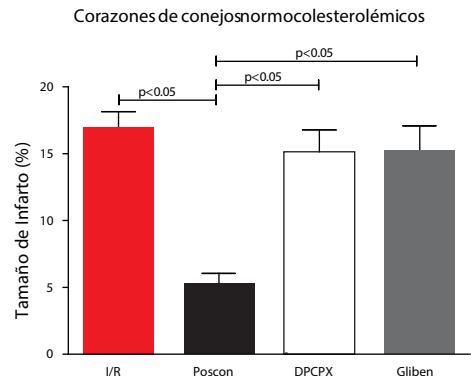


Figura 3. Se observa el efecto de las diferentes intervenciones sobre el tamaño del infarto en corazones de animales normocolesterolémicos. El tamaño del infarto se expresa como un porcentaje del área del ventrículo izquierdo. El poscondicionamiento reduce significativamente el tamaño del infarto, mientras que la administración de DPCPX (bloqueante selectivo de los receptores A1) y la glibenclamida (bloqueante de canales de K⁺-ATP dependientes) evitan este efecto.

tado) ha sido estudiado por diferentes autores. Cohen et al. trabajaron en conejos y describieron que el precondicionamiento reduce el tamaño de infarto y mejora la función ventricular durante la reperfusión²³. Sin embargo, este efecto beneficioso sobre la función ventricular sólo se observa a las 2 o 3 semanas luego del inicio de la reperfusión. Esto se explica ya que existen áreas de miocardio atontado adyacentes al área de infarto que se recuperan tardíamente y por lo tanto no permiten una evaluación precisa de la función ventricular. Este concepto también sería válido para el poscondicionamiento isquémico. Penna et al. han encontrado una mejoría en la función ventricular de corazones de rata aislados sometidos a 30 minutos de isquemia global, y describen que la misma está relacionada con la reducción del tamaño de infarto por el poscondicionamiento²⁴. Realizando un período más largo de isquemia con cardioplejía (90 minutos), Shinohara et al. mostraron que el poscondicionamiento promueve una mejoría en la recuperación de la función ventricular en cerdos²⁵. En el mismo sentido, Sasaki et al. mostraron que, en corazones de rata aislados sometidos a 20 minutos de isquemia global, el poscondicionamiento atenúa las arritmias que ocurren durante la reperfusión pero no mejora la recuperación de la función ventricular²⁶. En los experimentos realizados en nuestro laboratorio (datos no publicados) el poscondicionamiento, realizado en un modelo de corazón aislado atontado de conejo, mejoró significativamente la recuperación de la función ventricular sistólica y diastólica en la reperfusión (**Figura 1B y 1C**).

En conclusión, hay pocos estudios que evalúan la función ventricular en un modelo "puro" de miocardio atontado. Teniendo en cuenta que los resultados no son concluyentes, serían necesarios más estudios para definir cuál es el efecto del poscondicionamiento sobre la función ventricular.

MECANISMOS DEL POSTCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

Como hemos mencionado, en el año 2003, el Grupo Vinten-Johansen introdujo el concepto de poscondicionamiento isquémico³. En este estudio pionero, los mecanismos propuestos para la protección se atribuyeron inicialmente a una reducción de los efectos deletéreos de la lesión por reperfusión. Éstos estaban principalmente relacionados con el estrés oxidativo, la sobrecarga de calcio,

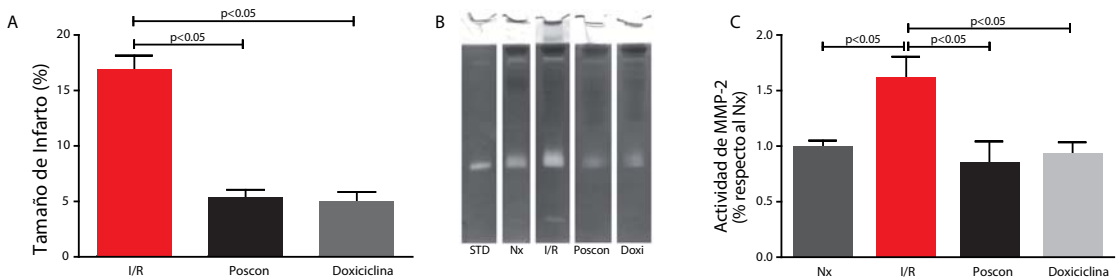


Figura 4. El panel A muestra el tamaño del infarto, expresado como porcentaje del área del ventrículo izquierdo. El área de infarto disminuyó significativamente en el grupo con poscondicionamiento isquémico y en el grupo tratado con doxiciclina (50 mM). En el panel B de la izquierda se observa un zimograma, representativo de la actividad gelatinolítica ventricular izquierda. En el panel C se observa el análisis densitométrico de la actividad gelatinolítica de MMP-2 en muestras tomadas en condiciones de normoxia (Nx), después de 30 minutos de isquemia y 2 minutos de la reperfusión (I/R), en los corazones sometidos a un protocolo de poscondicionamiento (Poscon) y en aquellos tratados con doxiciclina, respectivamente.

la mejora de la función endotelial, y la reducción del componente inflamatorio. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la protección está mediada por la activación de señales intracelulares, de las cuales muchas son compartidas con el preconditionamiento isquémico²⁷. Estas vías de señalización intracelular incluirían a receptores de proteína G acoplados a la membrana y serían activados por moléculas liberadas al espacio extracelular en el inicio de la reperfusión (Figura 2)²⁸. Nuestro grupo demostró la participación de los receptores A₁ de adenosina como disparadores del poscondicionamiento isquémico (Figura 3)⁴. En un estudio previo, Yang et al. habían mostrado que la adenosina participa en el mecanismo del poscondicionamiento²⁹. Sin embargo, el subtipo de receptor implicado en el poscondicionamiento es controversial, ya que Kin et al. mostraron la participación de los receptores A_{2A} y A₃ de adenosina en un modelo de isquemia/reperfusión *in vivo*, en ratas³⁰. Por otra parte, Philippe et al. demostraron que los receptores de A_{2b} adenosina serían los responsables de desencadenar la señal cardioprotectora³¹. Sin embargo, otros tipos de receptores de membrana también podrían estar involucrados en el mecanismo de protección del poscondicionamiento. En este sentido, nuestro grupo ha mostrado que el poscondicionamiento puede ser activado por receptores α 1-adrenérgicos, actuando sobre la vía Akt y GSK-3 β ³².

Por otra parte, la persistencia de un estado de acidosis durante la reperfusión también juega un papel importante en el mecanismo del poscondicionamiento³³ (Figura 2). En este sentido, ha sido mostrado que una recuperación lenta y progresiva del pH intracelular (pHi) en el inicio de la reperfusión previene la aparición y propagación de la hipercontractura³⁴ y la activación de calpaína, una proteasa dependiente de Ca⁺⁺³³. Tanto el poscondicionamiento como la reperfusión de un corazón isquémico con un *buffer* de pH ácido retrasan la normalización de pHi durante los primeros minutos de la reperfusión y reducen la muerte celular^{6,8}. Sin embargo, sólo el poscondicionamiento aumenta los niveles de GMPC, y la inhibición farmacológica de este mecanismo de señalización PKG/cGMP acelera la normalización de pHi durante la reperfusión y anula la protección conferida por el poscondicionamiento mientras que la protección conferida por la perfusión con el *buffer* ácido permanece sin cambios. Esto demuestra que existe una relación entre la vía de señalización de GMPC/PKG y la regulación de pHi en el inicio de la reperfusión^{35,36}. Además, diferentes estudios han demostrado que la enzima PKG inhibe al intercam-

biador Na⁺-H⁺ (NHE)^{12,13}. La activación de la PKG, a partir de un análogo de GMPC, inhibe al intercambiador Na⁺-H⁺ acidificando el medio intracelular¹⁴ prolongando el estado de acidosis. Por otro lado, la contribución de la acidosis intracelular a la cardioprotección conferida por el poscondicionamiento también está relacionada con la activación de la enzima Akt, la quinasa regulada extracelularmente (ERK)^{37,38} y la inhibición de la apertura del poro de transición mitocondrial (MPTP), durante las primeras etapas de la reperfusión.

Como ya hemos mencionado, otros estudios describen la participación de la proteína quinasa G (PKG) como posible mediador del efecto protector³⁹. La activación de la vía cGMP/PKG se desencadenaría a partir de la activación de la PI3K/Akt (Figura 2). Sin embargo, esto merece mayor estudio ya que un trabajo reciente sugiere que la fosforilación de estas quinasas durante la reperfusión no se asocia con una reducción en el tamaño de infarto⁴⁰ cuestionando su papel en la protección conferida por el poscondicionamiento. Como es conocido, al inicio de la reperfusión existe mayor formación de ROS, incluyendo el anión superóxido (O₂⁻). La formación de O₂⁻ se produce debido a una biodisponibilidad reducida de NO por aumento en la producción de peroxinitrito (ONOO⁻) y la oxidación de tetrahidrobiopterina (BH4). Siendo este un cofactor necesario para el acoplamiento de la NOS, el cual disminuye durante la isquemia/reperfusión. Dado que el poscondicionamiento impide una reperfusión brusca, podría reducir la concentración de ROS y aumentar la de NO por activación de la vía cGMP/PKG. Inserte et al.⁴¹ mostraron que la menor producción de O₂⁻ y/o ONOO⁻, al inicio de la reperfusión, limita la oxidación de BH4 y reduce el desacoplamiento de la eNOS. Por lo tanto, los niveles de NO por activación de la vía PKG/cGMP se incrementan (Figura 2).

El ONOO⁻ cumple un papel importante en diferentes patologías cardiovasculares tales como la lesión por isquemia/reperfusión⁴². Muchas enzimas, entre ellas la Na⁺/K⁺-ATPasa se inactivan y disminuyen su función por la exposición a ONOO⁻⁴³. Sin embargo, las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son conocidas por ser activadas a partir de especies oxidantes incluyendo el ONOO⁻. Durante la isquemia/reperfusión, la MMP-2 se activa intracelularmente y es capaz de degradar la troponina I⁴⁴, la cadena liviana de la miosina I⁴⁵ y la α -actinina del citoesqueleto⁴⁶. En relación con esto, Giricz et al.⁴⁷ demostraron que la inhibición de la MMP-2 reduce el tamaño de infarto de manera similar al preconditionamiento isquémico. Nosotros observamos un efecto protector con doxiciclina (inhibidor de MMP) en el ta-

maño del infarto (**Figura 4A**) y también demostramos que el poscondicionamiento es capaz de inhibir la actividad de las MMP-2 en el inicio de la reperfusión en corazones de conejo aislados (**Figura 4C**)⁴⁸. Esto está de acuerdo con los resultados de Insete et al. que demostraron una menor producción de ONOO⁻⁴¹, el activador principal de MMP-2. Por lo tanto, el poscondicionamiento isquémico podría ejercer su efecto protector a partir de atenuar la actividad de la MMP-2 y prevenir el desacoplamiento de la eNOS, aumentando de los niveles de NO por la activación de la vía PKG/cGMP.

La activación de la PKG podría favorecer la apertura de canales de potasio mitocondrial (mKATP), posiblemente a través de la fosforilación de PKC-ε. En la misma forma que el preconditionamiento isquémico⁴⁹, se ha propuesto que existe un "enlace" entre la apertura de mKATP y la MPTP^{50,51}, lo que sugiere que los mKATP podrían ser mediadores del efecto cardioprotector del poscondicionamiento (**Figura 3**).

La apertura del MPTP se considera un acontecimiento clave en la muerte celular por isquemia/reperfusión⁵². Este episodio se ve favorecido por condiciones como la isquemia y la reperfusión, la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, la depleción de ATP y, más específicamente, la acumulación de Ca²⁺ en la matriz mitocondrial⁵³. Sin embargo, la apertura de la MPTP durante la reperfusión puede ser regulada por la activación/inhibición de varias quinasas, incluyendo la GSK3-β^{54,55}. Otros autores⁵⁶ asociaron la activación de la enzima PI3K con el cierre del MPTP. Sin embargo, como ya hemos mencionado, la participación de estas señales en el mecanismo de poscondicionamiento debe ser reconsiderada⁴⁰.

POSCONDICIONAMIENTO Y COMORBILIDADES

El fenotipo de un paciente con alto riesgo de sufrir un infarto de miocardio es: sexo masculino, edad promedio de 65 años, y una combinación de comorbilidades que incluyen hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus, hiperlipidemia y aterosclerosis, entre otros⁵⁷. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados en laboratorios de investigación básica utilizan animales jóvenes y sanos, sin comorbilidades. Esto es interesante, ya que se ha descrito que algunas de las comorbilidades mencionadas pueden modificar la respuesta del corazón a los diferentes mecanismos de protección⁵⁸.

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda constituye un factor de riesgo independiente que aumenta la morbimortalidad del paciente. En los pacientes con hipertrofia ventricular, el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y otros trastornos cardiovasculares se incrementa 6 veces⁵⁹. Sin embargo, hay pocos trabajos en los que se haya estudiado el efecto del poscondicionamiento en un modelo animal con hipertrofia ventricular. En este sentido, Penna et al. demostraron que la presencia de hipertrofia en un modelo de ratas, tratadas con nandrolona, aumenta la susceptibilidad del corazón a la lesión por isquemia/reperfusión y abole el efecto protector del poscondicionamiento en el tamaño del infarto⁶⁰. Por el contrario, Fantinelli et al. han descrito que la presencia de hipertrofia ventricular, en un modelo de rata SHR, no suprime los efectos beneficiosos del poscondicionamiento⁶¹.

La hipercolesterolemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con enfermedad cardiovascular. Algunos estudios han demostrado que tanto el preconditionamiento isquémico como el poscondicionamiento se suprimen en los animales con hipercolesterolemia.

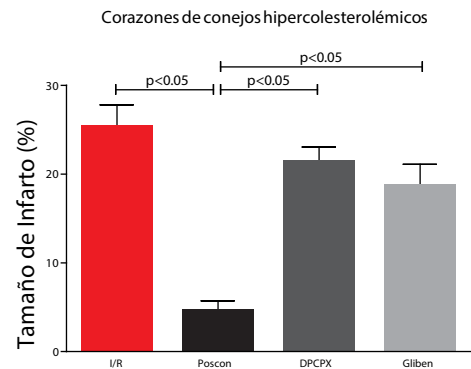


Figura 5. Se observa el efecto de las diferentes intervenciones sobre el tamaño del infarto en corazones de animales hipercolesterolémicos. El tamaño del infarto se expresa como un porcentaje del área del ventrículo izquierdo. El poscondicionamiento reduce significativamente el tamaño del infarto, mientras que la administración de DPCPX (bloqueante selectivo de los receptores A₁) y la glibenclamida (bloqueante de canales de K⁺ ATP dependientes) evitan este efecto.

Ilidromitis et al. describieron que la hipercolesterolemia provoca la abolición del efecto protector del poscondicionamiento, pero no del preconditionamiento⁶², mientras que Kupa et al. encontraron resultados similares en ratas que recibieron una dieta rica en colesterol al 2%, durante 12 semanas⁶³. Nuestro grupo demostró que el poscondicionamiento reduce el tamaño del infarto en conejos normales e hipercolesterolémicos (de 4 semanas de dieta enriquecida al 1% de colesterol), a través de la activación de los receptores A₁ de adenosina y los canales de KATP (**Figuras 3 y 5**)⁴. Es importante señalar que, en nuestro modelo experimental, los animales presentan disfunción endotelial que fue evaluada a través de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina, sin aterosclerosis.

La prevalencia de obesidad asociada a la diabetes mellitus (DM) se ha incrementado significativamente, sobre todo en los países desarrollados. La presencia de estas comorbilidades se asocia a un peor resultado en pacientes con enfermedad coronaria, aumentando el riesgo de complicaciones durante los procedimientos de revascularización (angioplastia y CABG). Además, la obesidad y la DM provocan daños por sí mismas en diferentes componentes celulares, principalmente a nivel mitocondrial⁶⁴. Es importante mencionar que la función mitocondrial es un factor importante que participa en la adaptación del miocardio a la isquemia. Por lo tanto, podría ser que en presencia de DM o de obesidad, la capacidad del miocardio para ser poscondicionado se encuentre abolida o reducida⁶⁵.

Una serie de estudios se han llevado a cabo para evaluar el efecto protector del poscondicionamiento en el miocardio de modelos animales con DM^{66,67}. La mayoría de los estudios mostraron que la diabetes interfiere con los mecanismos de protección de las intervenciones cardioprotectoras⁶⁸. La protección miocárdica por poscondicionamiento se consigue mediante la activación de múltiples vías de señalización, como la inhibición de la apertura del MPTP en la reperfusión a través de la fosforilación de la GSK-3β. Los defectos inducidos por la DM en las vías de señalización pueden ser diferentes dependiendo del modelo y/o la fase de DM^{68,69-70}. Przyklenk et al. demostraron una pérdida de la eficacia del poscondicionamiento en un modelo murino de DM tipo 1 y tipo 2, que se caracteriza por la incapacidad de re-

Tabla 1: Poscondicionamiento isquémico en pacientes sometidos a angioplastia o cirugía cardíaca.

Referencia	Demora (s)	Número de ciclos	Duración de los ciclos de isquemia/reperfusión (s)	Intervención	Resultados
Laskey WK et al. ⁷²	180	2	90/180	Angioplastia	Mejoría en la resolución del segmento ST, la reserva de flujo coronario y menor concentración sérica CPK.
Staat P et al. ⁷³	60	4	60/60	Angioplastia	Reducción del área bajo la curva de CPK y mejoría del <i>blush grade</i> .
Darling CE et al. ⁷⁴	30	6	25/25	Angioplastia	Reducida liberación de CPK.
Zhao et al. ⁸⁶	30	3	30/30	Angioplastia	Reducción del área bajo la curva de CPK e incremento de la fracción de eyección.
Luo et al. ⁸⁷	30	3	30/30	Cardioplegia en cirugía cardíaca	Reducido pico de CPKmb. Reducido requerimiento de inotrópicos.
Thibault et al. ⁸⁸	60	4	60/60	Angioplastia	Reducida liberación de CPK y troponina I. Incremento de la fracción de eyección.
Luo et al. ⁸⁹	30	2	30/30	Cardioplegia en cirugía cardíaca	Reducida liberación de CPK y troponina I.
Ma et al. ⁹⁰	60	3	30/30	Angioplastia	Rápido CTFC y mejor WMSI. Reducido pico de CPK, CK-MB y MDA. Mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio.

CTFC: TIMI frame count corregido. WMSI: score de motilidad de la pared. MDA: malondialdehído. Demora: tiempo desde el final de la isquemia hasta el inicio del protocolo de poscondicionamiento.

ducir el tamaño del infarto y la no regulación positiva de la fosforilación de ERK⁷¹. Sin embargo, Oosterlinck et al. mostraron que el efecto cardioprotector de poscondicionamiento se mantuvo en ratones C57BL/6J después de 10 semanas de infarto de miocardio⁶⁶. Así, más estudios utilizando comorbilidades son necesarios para determinar si la presencia de las mismas atenúa los efectos beneficiosos del poscondicionamiento isquémico.

APLICACIONES CLÍNICAS DEL POSCONDICIONAMIENTO

La principal razón para estudiar los mecanismos intracelulares de diferentes estrategias cardioprotectoras es la posibilidad de aplicarlos en los seres humanos. En este sentido, los estudios clínicos sobre el poscondicionamiento han aumentado en los últimos años, pero ellos son pequeños con resultados inconsistentes. En estos trabajos, los autores utilizaron diferentes puntos finales para definir el efecto biológico potencial del poscondicionamiento: a) la evaluación de enzimas miocárdicas, b) la medición del flujo coronario por angiografía, c) la evaluación de la función ventricular izquierda, d) el tamaño de infarto y e) la incidencia de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento (**Tabla 1**).

Laskey et al. describieron que el poscondicionamiento atenúa la elevación del segmento ST y el pico de CPK plasmática, en pacientes sometidos a angioplastia percutánea, en comparación con los que recibieron un procedimiento estándar⁷². De la misma manera, Staat et al. realizaron un estudio en 37 pacientes citados para la angioplastia percutánea primaria⁷³. Aquellos pacientes que alcanzaron un grado de flujo TIMI 2-3 fueron asignados al azar para recibir un procedimiento de angioplastia estándar o un protocolo de poscondicionamiento con 4 ciclos de 1 minuto. Estos autores demostraron que el área de CPK-MB bajo la curva se redujo significativamente en aquellos pacientes que recibieron el protocolo de poscondicionamiento. En concordancia con estos hallazgos, Darling et al. estudiaron una población más heterogénea de pacientes diagnosticados con STEMI, flujo TIMI 0-1, y con lesión de un único vaso sanguíneo que fueron sometidos a angioplastia primaria⁷⁴. También encontraron una disminución en la liberación de CPK, aunque solo en los pacientes que recibieron 4

o más ciclos de "inflación"/"desinflación" durante la angioplastia, en comparación con aquellos que recibieron entre 1-3 ciclos.

Pocos estudios evaluaron el efecto del poscondicionamiento sobre el fenómeno de no reflujo⁷⁵. Mewton et al.⁷⁶ estudiaron pacientes con elevación del ST mayor a 0,1 mV en dos derivaciones continuas que fueron sometidos a angioplastia primaria. Las áreas de infarto y de no reflujo fueron medidas usando resonancia magnética con gadolinio. Este estudio aleatorizado demostró que el poscondicionamiento realizado durante la angioplastia (4 ciclos de 1 minuto cada uno), aplicado en pacientes con STEMI, logró una reducción significativa del no reflujo. A su vez, este efecto protector se asoció con una reducción en el tamaño del infarto.

Analizando los diferentes estudios en Fase 2 realizados hasta la fecha, nueve han confirmado una reducción significativa de la liberación de CPKmb o de troponina en pacientes sometidos a angioplastia y poscondicionamiento, en comparación con los que recibieron el tratamiento convencional^{77,78}. Un estudio demostró un beneficio sostenido durante 6 meses después del infarto, el cual se evidencia a través de una mejoría progresiva de la fracción de eyección⁷⁹.

Wei et al. realizaron un metaanálisis para investigar la evidencia actual que existe sobre el poscondicionamiento en pacientes sometidos a angioplastia primaria⁸⁰. Analizaron trece estudios que compararon al poscondicionamiento con el procedimiento habitual. Los autores concluyeron que el poscondicionamiento presenta un efecto protector sobre el corazón isquémico, particularmente en pacientes con elevación del segmento ST. En un metaanálisis similar que incluye 10 ensayos aleatorios con 560 pacientes, se observó que el poscondicionamiento realizado durante la angioplastia reduce el tamaño de infarto y mejora la fracción de eyección en pacientes con STEMI. Tales efectos beneficiosos fueron más significativos en las personas jóvenes del sexo femenino o cuando se utilizaron las técnicas de colocación de stents directos⁸¹. La técnica de *stent* directo ha presentado una incidencia más baja de microémbolos⁸²⁻⁸⁴ con lo cual su utilización podría eliminar la posible microembolización inducida por el poscondicionamiento.

A pesar de que los resultados son prometedores, debemos ser cautelosos porque los estudios en pacientes presentan diferencias sustan-

ciales con aquellos realizados en animales de laboratorio, particularmente debido a diferencias en la circulación colateral y en las zonas de riesgo. En consecuencia, todos estos hallazgos deben ser corroborados con más estudios clínicos que se realicen con mayor cantidad de pacientes. Sus resultados deberían responder a algunas de las siguientes preguntas: a) ¿El efecto beneficioso del poscondicionamiento persiste en pacientes con enfermedad coronarias y comorbilidades?, b) ¿Se traduce el efecto del poscondicionamiento en una mejora de la función ventricular, remodelado ventricular y esperanza de vida de los pacientes?, c) ¿Es una estrategia que podría ser utilizada en todos los pacientes con infarto agudo de miocardio?

Esperemos que los resultados del estudio en fase 3 DANAMI-3 (DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov identificador: NCT01435408)⁸⁵ que se está desarrollando actualmente pueda responder algunas de estas preguntas críticas.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances que se han logrado en las últimas décadas en cuanto al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que con-

ducen al daño por isquemia/reperfusión, algunos resultados siguen siendo controvertidos y todavía se desconocen mucho de los factores implicados.

Distintos tipos de intervenciones (farmacológicas o mecánicas) aplicadas durante la reperfusión precoz han demostrado que es posible reducir el tamaño de infarto. Entre ellas, el poscondicionamiento isquémico, el cual representa una maniobra mecánica que, aplicada en los primeros minutos de la reperfusión, reduce el tamaño del infarto, la tasa de apoptosis y atenúa la disfunción endotelial. De esta manera, el tratamiento del daño ocasionado por isquemia/reperfusión con un protocolo de poscondicionamiento podría ser una oportunidad para disminuir la muerte celular, y en consecuencia mejorar el pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio sometido a reperfusión. Sin embargo, es necesaria una investigación intensa para poder trasladar estos conocimientos a la práctica clínica en pacientes con infarto agudo de miocardio.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Buenos Aires: este trabajo fue apoyado por Grant (UBACYT B069), la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (05 / PICT13069; 06 / PICT01071).

BIBLIOGRAFÍA

- Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004;19, 44:1533-1542.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(2):H579-588.
- Donato M, D'Annunzio V, Berg G, Gonzalez G, Schreier L, Morales C, et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size by activation of A₁ receptors and K⁺(ATP) channels in both normal and hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49:287-292.
- Gomez L, Thibault H, Gharib A, Dumont JM, Vuagniaux G, Scalfaro P, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:H1654-1661.
- Schwartz LM, Lagranha CJ. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:H1011-1018.
- Skyschally A, van Caster P, Iliodromitis EK, Schulz R, Kremastinos DT, Heusch G. Ischemic postconditioning: experimental models and protocol algorithms. *Basic Res Cardiol* 2009; 104:469-483.
- Engelman DT, Watanabe M, Engleman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, et al. Constitutive nitric oxide release is impaired after ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1047-1053.
- Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004; 62(1):74-85.
- Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52:873-882.
- Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:359-372.
- Zhao JL, Yang YJ, You SJ, Cui CJ, Gao RL. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc Res* 2007;73(2):137-142.
- Sun HY, Wang NP, Halkos M, Kerendi F, Kin H, Guyton RA, et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Apoptosis* 2006;11(9):1583-1593.
- Tian Y, Zhang W, Xia D, Modi P, Liang D, Wei M. Postconditioning inhibits myocardial apoptosis during prolonged reperfusion via a JAK2-STAT3-Bcl-2 pathway. *J Biomed Sci* 2011;2:18-53.
- Kin H, Wang NP, Mykytenko J, Reeves J, Deneve J, Jiang R, et al. Inhibition of myocardial apoptosis by postconditioning is associated with attenuation of oxidative stress-mediated nuclear factor-kappa B translocation and TNF alpha release. *Shock* 2008;29:761-768.
- Sun HY, Wang N, Halkos M, Kerendi F, Kin H, Guyton RA, et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Apoptosis*, 2006;11(9):1583-1593.
- Penna C, Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Camporeale A, Poli V, et al. Diazoxide postconditioning induces mitochondrial protein S-Nitrosylation and a redox-sensitive mitochondrial phosphorylation/translocation of RISK elements: no role for SAFE. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(5):371.
- Anversa P, Cheng W, Liu Y, Leri A, Redaelli G, Kajstura J. Apoptosis and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1998; 93:8-12.
- Rodriguez M, Lucchesi BR, Schaper J. Apoptosis in myocardial infarction. *Ann Med* 2002;34(6):470-479.
- Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2000; 45(3):630-641.
- Garg S, Hofstra L, Reutelingsperger C, Narula J. Apoptosis as a therapeutic target in acutely ischemic myocardium. *Curr Opin Cardiol* 2003;18(5):372-377.
- Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Myocardial apoptosis and ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55:438-455.
- Cohen MV, Yang XM, Neumann T, Heusch G, Downey JM. Favorable remodeling enhances recovery of regional myocardial function in the weeks after infarction in ischemically preconditioned hearts. *Circulation* 2000;102(5):579-583.
- Penna C, Tullio F, Merlino A, Moro F, Raimondo S, Rastaldo R, et al. Postconditioning cardioprotection against infarct size and post-ischemic systolic dysfunction is influenced by gender. *Basic Res Cardiol* 2009;104(4):390-402.

25. Shinohara G, Morita K, Nagahori R, Koh Y, Kinouchi K, Abe T, et al. Ischemic postconditioning promotes left ventricular functional recovery after cardioplegic arrest in an in vivo piglet model of global ischemia reperfusion injury on cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(4):926-932.
26. Sasaki H, Shimizu M, Ogawa K, Okazaki F, Taniguchi M, Taniguchi I, et al. Brief ischemia-reperfusion performed after prolonged ischemia (ischemic postconditioning) can terminate reperfusion arrhythmias with no reduction of cardiac function in rats. *Int Heart J* 2007;48(2):205-213.
27. Bell RM, Yellon DM. Conditioning the whole heart-not just the cardiomyocyte. *J Mol Cell Cardiol* 2012;53:24-32.
28. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2010;87(3):406-423.
29. Yang XM, Philipp S, Downey JM, Cohen MV. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. *Basic Res Cardiol* 2005;100(1):57-63.
30. Kin H, Zatta AJ, Lofye MT, Amerson BS, Halkos ME, Kerendi F, et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res* 2005;67(1):124-133.
31. Philipp S, Yang XM, Cui L, Davis AM, Downey JM, Cohen MV. Postconditioning protects rabbit hearts through a protein kinase C-adenosine A2b receptor cascade. *Cardiovasc Res* 2006;70(2):308-314.
32. Buchholz B, D'Annunzio V, Giani JF, Siachoque N, Dominici FP, Turyn D, et al (2014) Ischemic postconditioning reduces infarct size through the α -1 adrenergic receptor pathway. *J Cardiovasc Pharmacol. J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63(6):504-11.
33. Inserte J, Barba I, Hernando V, Garcia-Dorado D. Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium. *Cardiovasc Res* 2009;81(1):116-22.
34. Schäfer C, Ladilov Y, Siegmund B, Piper HM. Importance of bicarbonate transport for protection of cardiomyocytes against reoxygenation injury. *Am J Physiol* 2000;278(5):H1457-H1463.
35. Penna C, Cappello S, Mancardi D, Raimondo S, Rastaldo R, Gattullo D, et al. Postconditioning reduces infarct size in the isolated rat heart: role of coronary flow and pressure and the nitric oxide/cGMP pathway. *Basic Res Cardiol* 2006;101(2):168-79.
36. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):1103-10.
37. Fujita M, Asanuma H, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Sasaki H, et al. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol* 2007;292(4):H2004-H2008.
38. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res* 2004;95:230-232.
39. Inserte J, Barba I, Poncelas-Nozal M, Hernando V, Agulló L, Ruiz-Meana M, et al. cGMP/PKG pathway mediates myocardial postconditioning protection in rat hearts by delaying normalization of intracellular acidosis during reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50(5):903-909.
40. Skyschally A, van Caster P, Boengler K, Gres P, Musiolik J, Schilawa D, et al. Ischemic postconditioning in pigs: no causal role for RISK activation. *Circ Res* 2009;104(1):15-18.
41. Inserte J, Hernando V, Vilardosa U, Abad E, Poncelas-Nozal M, Garcia-Dorado D. Activation of cGMP/protein kinase G pathway in postconditioned myocardium depends on reduced oxidative stress and preserved endothelial nitric oxide synthase coupling. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e005975.
42. Wang W, Sawicki G, Schulz R. Peroxynitrite-induced myocardial injury is mediated through matrix metalloproteinase-2. *Cardiovasc Res* 2002;53(1):165-174.
43. Singh RB, Hryshko L, Freed D, Dhalla NS. Activation of proteolytic enzymes and depression of the sarcolemmal Na⁺/K⁺-ATPase in ischemia-reperfused heart may be mediated through oxidative stress. *Can J Physiol Pharmacol* 2012;90(2):249-260.
44. Rork TH, Hadzimirchalis NM, Kappil MA, Merrill GF. Acetaminophen attenuates peroxynitrite-activated matrix metalloproteinase-2-mediated tropoin I cleavage in the isolated guinea pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2006;40(4):553-561.
45. Sawicki G, Leon H, Sawicka J, Sariahmetoglu M, Schulze CJ, Scott PG, et al. Degradation of myosin light chain in isolated rat hearts subjected to ischemia-reperfusion injury: a new intracellular target for matrix metalloproteinase-2. *Circulation* 2005;112(4):544-552.
46. Sung MM, Schulz CG, Wang W, Sawicki G, Bautista-López NL, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 degrades the cytoskeletal protein alpha-actinin in peroxynitrite mediated myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 2007;43(4):429-36.
47. Giricz Z, Lalu MM, Csonka C, Bencsik P, Schulz R, Ferdinandy P. Hyperlipidemia attenuates the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning: role of matrix metalloproteinase-2 inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(1):154-161.
48. Donato M, D'Annunzio V, Buchholz B, Miksztovcz V, Carrión CL, Valdez LB, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in the cardioprotective effect of ischaemic postconditioning. *Exp Physiol* 2010;95(2):274-281.
49. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion-a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61(3):372-385.
50. Penna C, Perrelli MG, Pagliaro P. Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection: therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal* 2013;18(5):556-599.
51. Myktyenko J, Reeves JG, Kin H, Wang NP, Zatta AJ, Jiang R, et al. Persistent beneficial effect of postconditioning against infarct size: role of mitochondrial K (ATP) channels during reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2008;103(5):472-484.
52. Javadov S, Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. *Cell Physiol Biochem* 2007;20:1-22.
53. Gomez L, Paillard M, Thibault H, Derumeaux G, Ovize M. Inhibition of GS-K3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation* 2008;117(21):2761-2768.
54. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol* 2009;104:189-202.
55. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raïsky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111(2):194-197.
56. Bopassa JC, Ferrera R, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Ovize M. PI 3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006;69(1):178-185.
57. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. *Circulation* 1999;100(13):1481-1492.
58. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007;59(4):418-458.
59. Messerli FH, Grossman E. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;38(3):E11.
60. Penna C, Tullio F, Perrelli MG, Moro F, Abbadessa G, Piccione F, et al. Ischemia/reperfusion injury is increased and cardioprotection by a postconditioning protocol is lost as cardiac hypertrophy develops in nandrolone treated rats. *Basic Res Cardiol* 2011;106(3):409-420.
61. Fantinelli JC, Mosca SM. Comparative effects of ischemic pre and postconditioning on ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Mol Cell Biochem* 2007;296:45-51.
62. Iliodromitis EK, Zoga A, Vrettou A, Andreadou I, Paraskevaïdis IA, Kaklamanis L, et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis* 2006;188(2):356-362.
63. Kupai K, Csonka C, Fekete V, Odendaal L, van Rooyen J, Marais de W, et al. Cholesterol diet-induced hyperlipidemia impairs the cardioprotective effect of postconditioning: role of peroxynitrite. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297(5):H1729-1735.
64. Sack MN. Type 2 diabetes, mitochondrial biology and the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:842-849.
65. Xu J, Wu Y, Song P, Zhang M, Wang S, Zou MH. Proteasome-dependent degradation of guanosine 5'-triphosphate cyclohydrolase I causes tetrahydrobiopterin deficiency in diabetes mellitus. *Circulation* 2007;116:944-953.
66. Oosterlinck U, Dresselaers T, Geldhof V, Nevelsteen I, Janssens S, Himmelreich U, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(6):1595-1602.
67. Ren JY, Song JX, Lu MY, Chen H. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in isolated perfused heart from diabetic rats: Involvement of transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide and substance P. *Regul Pept* 2011;169:49-57.
68. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:67.

69. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2010;87:406-423.
70. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(5): H1723-H1741.
71. Przyklenk K, Maynard M, Greiner DL, Whittaker P. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(5):781-790.
72. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:212-220.
73. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112:2143-2148.
74. Darling CE, Solari PB, Smith CS, Furman MI, Przyklenk K. 'Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2007; 102(3):274-278.
75. Skyschally A, Walter B, Heusch G. Coronary microembolization during early reperfusion: infarct extension, but protection by ischaemic postconditioning. *Eur Heart J*. 2013;34(42):3314-21.
76. Newton N, Thibault H, Roubille F, Lairez O, Rioufol G, Sportouch C, et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients. *Basic Res Cardiol* 2013; 108(6):383.
77. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. 2013; 381: 166-75.
78. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ Res*. 2013; 113: 439-50.
79. Sörensson P, Rydén L, Saleh N, Tornvall P, Arheden H, Pernow J. Long-term impact of postconditioning on infarct size and left ventricular ejection fraction in patients with ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13: 22.
80. Wei Y, Ruan L, Zhou G, Zhao L, Qi B, Ouyang P, et al. Local ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Cardiology* 2012;123(4):225-233.
81. Zhou C, Yao Y, Zheng Z, Gong J, Wang W, Hu S, et al. Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(24): 3070-7.
82. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piéchaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39(1):15-21.
83. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. 2013; 381: 166-75.
84. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ Res*. 2013; 113: 439-50.
85. DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01435408.
86. Zhao CM, Yang XJ, Yang JH, Cheng XJ, Zhao X, Zhou BY, et al. Effect of ischemic postconditioning on recovery of left ventricular contractile function after acute myocardial infarction. *J Int Med Res* 40(3):1082-1088.
87. Luo W, Li B, Lin G, Chen R, Huang R. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? *Cardiol Young* 2008;18(3):282-287.
88. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037-104.
89. Luo W, Li B, Chen R, Huang R, Lin G. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(2):203-208.
90. Ma XJ, Yin HJ, Guo CY, Jiang YR, Wang JS, Shi DZ. Ischemic postconditioning through percutaneous transluminal coronary angioplasty in pigs: roles of PI3K activation. *Coron Artery Dis* 2012; 23(4):245-250.

LA UNIDAD DE DOLOR PRECORDIAL EN LA ERA DE LAS TROPONINAS ULTRASENSIBLES. ¿ES TIEMPO DE UN RÉQUIEM PARA LOS ALGORITMOS ACTUALES?

CHEST PAIN UNIT IN THE ULTRASENSITIVE TROPONIN ECRA. IS IT TIME FOR A REQUIEM FOR CURRENT ALGORITHMS?

ANDRÉS AGUSTÍN VECCHIA¹

RESUMEN

El dolor precordial es actualmente uno de los motivos de consulta más frecuente en los servicios de emergencias de todo el mundo. La gran cantidad de pacientes y la potencial gravedad que reviste la patología cardiovascular, asociadas a la sobrecarga de los sistemas de salud y a la finitud de los recursos, condujo a la creación de las "Unidades de dolor precordial" con el objetivo de definir los pacientes que debían ingresar a la unidad coronaria. Dentro de estas unidades de evaluación se incluyen la valoración clínica, la realización de un electrocardiograma y de marcadores cardíacos, como las troponinas. Con el advenimiento de las troponinas ultrasensibles se plantean interrogantes acerca de su especificidad y su rol para la definición de infarto agudo.

El objetivo de esta monografía es analizar los beneficios potenciales que podrían aportar las troponinas ultrasensibles en la toma de decisiones en la unidad de dolor precordial y cambios en las estrategias y en los protocolos ya establecidos.

Palabras clave: troponina, dolor torácico, angina de pecho, diagnóstico.

ABSTRACT

Precordial pain is currently one of the most frequent reasons to consult in ER services all over the world. The large number of patients and the potential severity of cardiovascular diseases, associated to the overwork of health care systems and the limited resources, led to the creation of "Precordial Pain Units", with the aim of defining which patients should be admitted into the Coronary Unit. Within such evaluation units clinical evaluation is included, as well as performing ECGs and measuring cardiac markers, such as troponin. With the advent of ultrasensitive troponins, questions arise as to their specificity and their role to define acute myocardial infarction.

The objective of this monograph is to analyze the potential benefits that ultrasensitive troponins may provide when making decisions in the precordial pain unit, and when changing strategies and already established protocols.

Keywords: troponin, chest pain, angina pectoris, diagnosis.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):030-041 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Actualmente, aquellos pacientes que ingresan a la unidad de dolor precordial son evaluados en forma protocolizada, y en general son poblaciones de bajo/intermedio riesgo.

La sistemática consiste en que el paciente sea evaluado clínicamente, y estratificado con electrocardiograma y marcadores (**Figura 1**). El dolor precordial es actualmente uno de los motivos de consulta más frecuente en los servicios de emergencias de todo el mundo. En los registros europeos representa un 2,4%¹ y en Estados Unidos el 5% del total de las mismas; de estos últimos, los pacientes de bajo riesgo clínico contabilizan 8 millones de visitas anuales². Las estimaciones realizadas en nuestro país arrojan datos similares³.

La gran cantidad de pacientes y la potencial gravedad que reviste la patología cardiovascular (CV), unidas a la sobrecarga de los sis-

temas de salud y a la finitud de los recursos, hacen que la estratificación de riesgo sea de extrema importancia.

Esta necesidad llevó a la creación de unidades especiales dedicadas a optimizar tiempo y recursos, haciendo a la vez más eficiente y segura la evaluación de este grupo de pacientes. Éstas son conocidas como "Unidades de Dolor Precordial" (UDP). En los últimos años los protocolos diagnósticos que las configuran se han vuelto extremadamente complejos como consecuencia de la alta prevalencia de enfermedad coronaria en la guardia, la gravedad que implican los errores diagnósticos en este escenario y al advenimiento de nuevas tecnologías⁴.

En la actualidad, ante un dolor precordial que no cumpla con las características anginosas típicas, acompañado de resultados negativos del electrocardiograma y de los marcadores de necrosis miocárdica, el siguiente paso que describen las guías de las diferentes sociedades es la realización de estudios funcionales o anatómicos no invasivos^{3,5,6}.

Uno de los grandes desarrollos de la Cardiología de las últimas décadas ha sido el de los nuevos marcadores de necrosis miocárdica, especialmente las troponinas y sus variantes. Estos han evolucionado hacia una sensibilidad tan alta que las sociedades médicas se han visto obligadas a redefinir el infarto agudo de miocardio (IAM) con base en sus valores^{7,8}.

La alta sensibilidad mencionada es a veces acompañada de especificidades bajas o intermedias que han obligado a tener presente siem-

1. Residente de Cardiología, Hospital Alemán, Buenos Aires. Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Andrés Agustín Vecchia | Avenida Pueyrredón 1640, CP 1118 CABA, Rep. Argentina | agustinvecchia@gmail.com

El autor declara no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/12/2015 | Aceptado: 25/01/2016

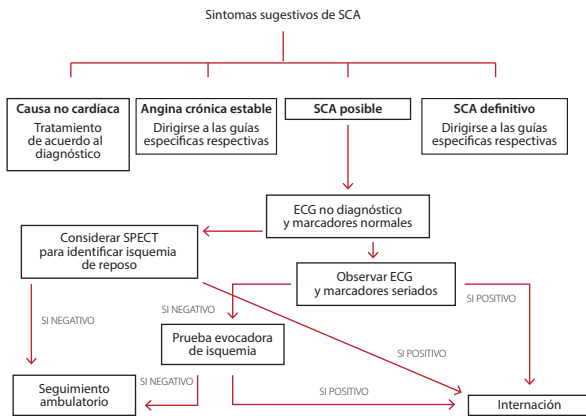


Figura 1. Algoritmo de la American Heart Association de 2010 para el manejo del dolor precordial sugestivo de síndrome coronario agudo en el servicio de emergencias. Figura modificada de: Amsterdam, Kirk, Bluemke, Diercks, Farkouh, Garvey et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1756-1776.

pre la probabilidad *pretest* de enfermedad coronaria al momento de solicitarlas. Por otro lado y por las mismas características, contamos en el paciente indicado con una herramienta con gran potencial para descartar el IAM.

Otro de los debates que ha surgido a partir de la nueva evidencia relacionada con los biomarcadores de alta sensibilidad es el rol de las pruebas funcionales y la angiotomografía computarizada multicorte coronaria (TAC multicorte) en las UDP, particularmente en aquellos que presentan electrocardiograma y troponina T ultrasensible (TNTus) normales.

Ha sido demostrado en diferentes estudios, que una prueba funcional negativa reduce el riesgo virtualmente a cero de eventos a largo plazo en los pacientes de UDP. Una de las preguntas que se desprende de esto es si con las nuevas troponinas no logramos resultados similares, haciendo innecesaria la realización de pruebas adicionales.

De ser afirmativa la respuesta, estaríamos en condiciones de reestructurar nuestras UDP hacia protocolos más eficientes, rápidos y seguros para nuestros pacientes.

Por lo tanto y partiendo de los interrogantes mencionados, el objetivo de esta monografía es analizar los beneficios potenciales que podrían aportar de las TNTus en la toma de decisiones en la UDP y cambios en las estrategias y en los protocolos ya establecidos. Para ello, se describirá brevemente la toma de decisiones como tema general, luego analizaremos las unidades de dolor precordial y los estudios que configuran las mismas. Posteriormente se analizará la introducción de las TNTus y se discutirá y tratará de definir su valor en estos escenarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de la siguiente monografía se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Internet a través de Medline, Pubmed, Embase y Google Scholar. Se restringió la misma a los idiomas inglés y español, sin limitaciones con respecto a fechas de publicación. La búsqueda fue realizada utilizando los siguientes térmi-

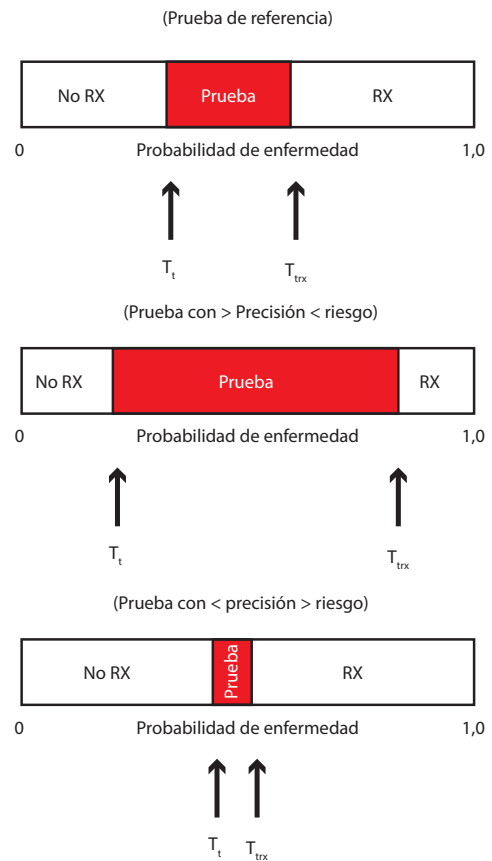


Figura 2. Efecto entre las diferencias entre la precisión y riesgos de la prueba diagnóstica sobre los umbrales. Observamos representada abajo y a la izquierda una prueba muy precisa que beneficiaría a un mayor número de pacientes. Abajo y a la derecha se observa representada una prueba poco precisa, con umbrales próximos entre sí, que podría ser aplicada solamente en pocos pacientes. Rx: riesgo. Tt: umbral diagnóstico. Ttrx: umbral de tratamiento. Figura modificada de: Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med*. 1980;302(20):1109-1117.

nos en ambos idiomas: *unidad de dolor precordial, síndrome coronario agudo, prueba funcional, mortalidad, pronóstico, rédito, valores predictivos, sensibilidad y especificidad, tomografía multicorte, biomarcadores (CPK, CKmb, troponina)*. Se han consultado los consensos y guías de práctica clínica sobre síndrome coronario agudo, dolor precordial y pruebas de esfuerzo, según correspondiese, de la Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Española de Cardiología, American Heart Association, Sociedad Europea de Cardiología.

1. LA TOMA DE DECISIONES

El personal médico se enfrenta diariamente a la crítica tarea de tomar decisiones. Los pacientes que consultan por dolor precordial, como ya fue expuesto, representan un desafío. Para ello, se vuelve necesario estimar las probabilidades de que suceda un evento en los pacientes y conocer los métodos diagnósticos de los que se disponen para tratar de determinar el riesgo en cada caso.

Del balance entre estas probabilidades surgirá finalmente la decisión de iniciar un determinado tratamiento, continuar con más pruebas diagnósticas o simplemente no tratar.

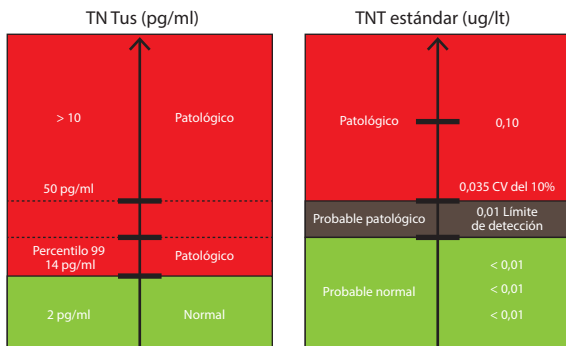


Figura 3. Interpretaciones de las concentraciones de TNT en la práctica clínica en relación a los cambios que se producen al utilizar la TNTus. El principal cambio es que la TNTus permite una definición precisa de los puntos de corte y de los valores normales. Para la TNT estándar se han usado dos puntos de corte: <0,01 µg/l son indetectables y considerados normales, y valores entre 0,01 y 0,025 µg/l son considerados como probablemente patológicos pero con alta impresión. Valores >0,035 µg/l son considerados patológicos. La TNTus detecta muchos pacientes previamente considerados como normales. Figura modificada de: Twerenbold, Jaffe, Reichlin, Reiter, Mueller et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *European Heart Journal* 2012;33:579-586.

Pauker et al., en su trabajo publicado en *The New England Journal of Medicine* de 1980, plantean dos tipos de umbrales a considerar a tal fin⁹:

- **“umbral diagnóstico”:** definido como probabilidad de padecer una enfermedad para la cual no hay diferencias entre no tratar y hacer una prueba diagnóstica;
- **“umbral de tratamiento”:** probabilidad de presentar una enfermedad para la cual no hay diferencias entre tratar o realizar una prueba diagnóstica.

Para el cálculo de estos umbrales se toman en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento y de las pruebas diagnósticas, así como la precisión de las mismas en términos de frecuencia de falsos positivos y negativos. De acuerdo con lo propuesto por los autores, la decisión de tratar depende de la probabilidad estimada de enfermedad en el paciente, conocida también como probabilidad *pretest* y del cálculo de los dos umbrales (**Figura 2**).

Como se representa en la **Figura 2**, quedan delimitados tres grupos de pacientes:

- Aquellos que se encuentran por debajo del **umbral diagnóstico**. Estos no se beneficiarían del tratamiento y tampoco requerirían pruebas adicionales. Es decir, no existe duda diagnóstica y por lo tanto, someterlos a alguna prueba solo perjudicaría a estos pacientes (falsos positivos) y al sistema (costos).
- El segundo grupo incluye aquellos que se encuentran por encima del **umbral de tratamiento**. Estos pacientes van a obtener beneficio a partir del tratamiento pero, al igual que los anteriores, tampoco requieren pruebas adicionales. Estos son los pacientes en los que tenemos certeza diagnóstica.
- Entre ambos grupos (marcados con líneas transversales), se encuentran los pacientes que sí se beneficiarían de la prueba. En estos pacientes ubicados entre los umbrales de diagnóstico y de tratamiento, una prueba diagnóstica nos ayudaría a desplazarlos hacia algunos de los extremos del gráfico (es decir, se busca con la prueba superar alguno de los umbrales).

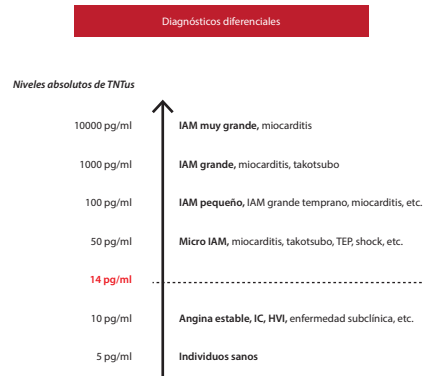


Figura 4. Los diagnósticos diferenciales dependen en gran medida de los valores absolutos de TNTus. Figura modificada de: Twerenbold, Jaffe, Reichlin, Reiter, Mueller et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *European Heart Journal* 2012;33:579-586.

La magnitud del beneficio ofrecido por el método diagnóstico dependerá, entre otras cosas, de las características intrínsecas de este (**Figura 2**).

La aplicación puntual de esta teoría en el paciente que consulta por dolor precordial sería la siguiente: El primer componente de la evaluación del dolor precordial es el interrogatorio. A modo de ejemplo, podríamos referirnos a un paciente joven, sin antecedentes ni factores de riesgo coronarios, con una causa claramente no cardíaca de su síntoma. Aquí, solamente a través del interrogatorio definimos un caso que se encuentra por debajo del umbral diagnóstico y probablemente no se beneficie de aplicar más pruebas. Sin embargo, si el dolor fuera secundario a un trauma identificable, nos encontraríamos esta vez por sobre el umbral de tratamiento para recetar un antiinflamatorio en un paciente que tampoco se beneficiaría de realizar más pruebas.

Otra posibilidad es que en el mismo interrogatorio se supere el umbral de tratamiento y solamente por las características del dolor en un paciente de determinada edad y con antecedentes coronarios se decida la internación, sin prolongar la evaluación en la guardia.

El dolor de probable origen coronario que no supera los umbrales, ingresa a las unidades de observación: UDP. El siguiente paso, luego del interrogatorio, es la realización de un electrocardiograma, un estudio económico y de alta disponibilidad, que además permite diferenciar en primer momento el síndrome coronario agudo (SCA) con o sin supradesnivel del segmento ST. Es sabido de todas formas, que la sensibilidad del electrocardiograma para el diagnóstico de IAM es baja y que se detectan menos del 50% de estos a través del método¹⁰.

El siguiente paso, es el laboratorio con determinación de biomarcadores. Esta quizá sea la prueba que más ha mejorado en los últimos años logrando sensibilidades y especificidades extremadamente altas con el consecuente desplazamiento de los umbrales casi a los extremos del gráfico, en mayor o menor medida de acuerdo con las características propias de cada biomarcador, como se explicará posteriormente.

Por último, en todos los pacientes que ingresan a UDP y que tienen electrocardiograma y biomarcadores normales es mandatoria, según las guías de práctica clínica, la realización de una prueba funcional o, incorporada más recientemente, una TAC multicorte. Se supone que con estas pruebas desplazamos a los pacientes hacia los extremos del gráfico, reestratificándolos. El planteo que surge de la mano de la in-

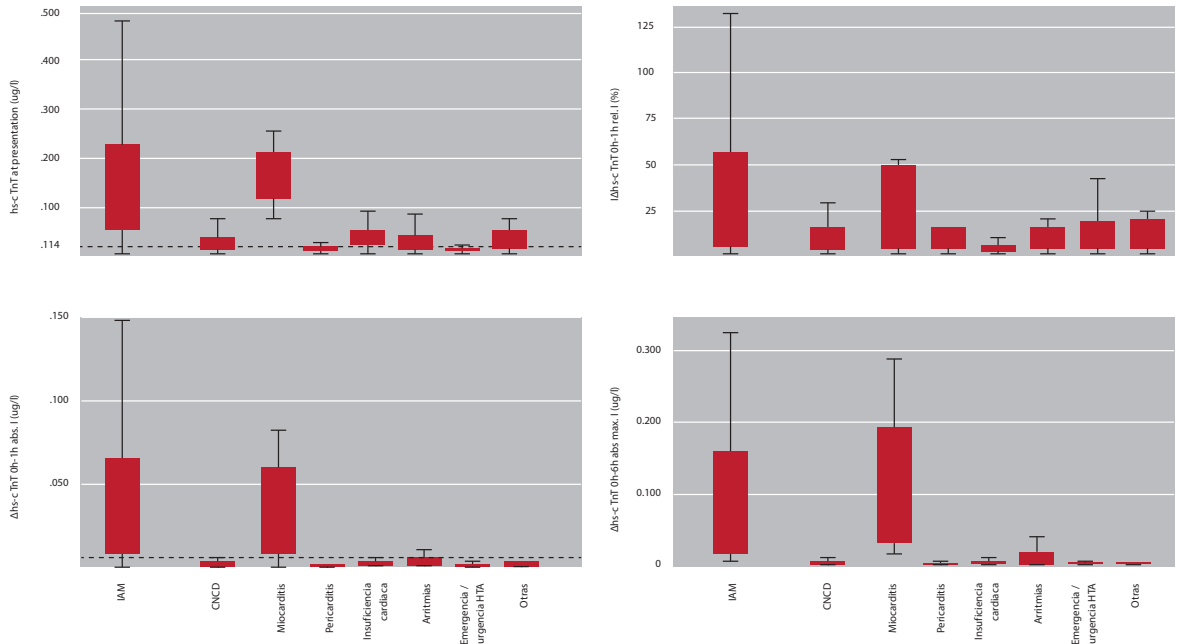


Figura 5. Valores de TNTus en la presentación y variaciones temporales. De arriba a la izquierda a abajo a la derecha: Valores en la presentación, variación relativa de la hora 0 a hora 1 (%), variación absoluta de la hora 0 a hora 1, y valores máximos hora 0 a hora 6 en todos los pacientes de acuerdo al diagnóstico final. CNCD: enfermedad cardíaca NO coronaria. El subgrupo "otros" incluyó a los takotsubo. Figura adaptada de: Haaf et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012;126:31-40.

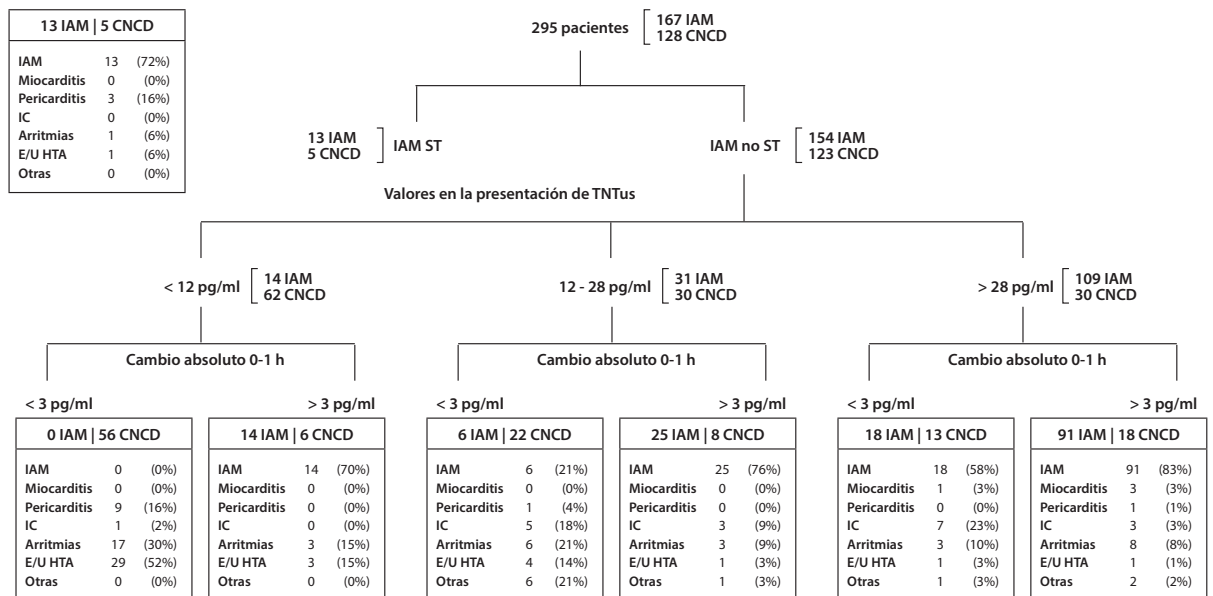


Figura 6. Algoritmo adaptado del trabajo de Haaf et al. High-Sensitivity Troponins in AMI versus CNCD. Se evalúa la capacidad diagnóstica de la TNTus y las variaciones absolutas de sus valores a la hora en la diferenciación de IAM vs causas cardíacas no coronarias de elevación. CNCD: enfermedad cardíaca no coronaria.

corporación a la UDP de la TNTus está en relación con la posibilidad de lograr superar el umbral diagnóstico simplemente a través de ella, haciendo quizá innecesarios otros estudios diagnósticos.

2. UNIDAD DE DOLOR PRECORDIAL

Como fue mencionado, el dolor precordial es uno de los motivos de consulta más frecuentes a los servicios de emergencias¹⁻³. La evaluación inicial del médico debe enfocarse en establecer un diagnósti-

co preciso y precoz, identificando aquellos pacientes que pueden ser egresados, aquellos que presentan un diagnóstico claro beneficiándose de la pronta internación y tratamiento y, finalmente, un tercer grupo que requerirá de más estudios en la evaluación.

Según los diferentes informes, de todos los pacientes evaluados habrá entre un 30-70% que serán ingresados al hospital y en quienes se descartará finalmente la patología coronaria, habiéndose podido evitar su internación utilizando sistemáticas diagnósticas más precisas¹¹⁻¹⁵. Asimismo, de todos aquellos con dolor precordial de origen dudoso,

según las diferentes series, existe alrededor de un 2-8% que son egresados cursando un IAM. Estos hallazgos fueron reproducidos en varias publicaciones, ya desde la década del '70¹⁶. Lee Thomas, en 1987, caracterizó a esta población en un estudio publicado en *American Journal of Cardiology*¹¹. Halló que los pacientes no diagnosticados en general presentaban clínica atípica, electrocardiogramas con alteraciones inespecíficas y que con mayor frecuencia eran mujeres o habían sido evaluados por médicos no cardiólogos. Este grupo presentó una mortalidad a las 72 hs que era aproximadamente el doble con respecto a los que habían sido internados.

Con el fin de abordar esta problemática se crearon las *unidades de dolor precordial* en la década del '80. Su fin principal fue permitir un análisis rápido de dos grupos de pacientes:

- Aquellos cuyo síntoma corresponde a un origen no coronario y que deben continuar con los algoritmos de diagnóstico y tratamiento correspondientes.
- Y aquellos con sospecha de SCA de bajo riesgo clínico.

La implementación de esta sistemática intentó asociarse a la reperusión rápida de pacientes de alto riesgo, reducir los ingresos de pacientes sin enfermedad y evitar las altas inapropiadas. Es así que las UDP se han multiplicado rápidamente gracias a estudios que han mostrado su seguridad, eficacia y su costo-efectividad^{17,18}.

Según los primeros protocolos se realizaban mediciones de marcadores cardíacos seriados, permaneciendo en observación entre 6-12 horas. Finalmente, se realizan estudios para la detección de isquemia o estudios anatómicos no invasivos y, en función de su resultado, se decide la internación o el egreso hospitalario.

Desde las primeras unidades de dolor precordial y en base a la evolución de los métodos diagnósticos que la componen, los protocolos han ido variando a lo largo de los años. La introducción de marcadores de injuria miocárdica más sensibles y de detección más precoz, ha acortado los tiempos de observación a 3 horas, 2 horas o incluso a 1 hora en algunos protocolos recientemente publicados¹⁹.

A continuación realizaremos un análisis más detallado de las nuevas troponinas, su introducción a las UDP y las implicancias de ello sobre la base de la bibliografía encontrada.

3. BIOMARCADORES: VIEJOS Y NUEVOS

Aunque son muchos los marcadores bioquímicos cardíacos que permiten evidenciar isquemia/necrosis miocárdica (mioglobina, creatinofosfoquinasa [CPK], su fracción miocárdica [mb]), las troponinas han demostrado ventajas por sobre los anteriores al intentar estratificar a los pacientes que consultan por dolor precordial. A su vez, las nuevas TNTus son aún más sensibles que las estándar²⁰ (**Figura 3**).

La troponina es una proteína globular de gran tamaño (aproximadamente 70.000 daltons) que regula la contracción del músculo cardíaco. Contiene tres subunidades: la C que fija el calcio, la I que inhibe la interacción de la actina-miosina y la T que fija la tropomiosina. Ante la pérdida de integridad de la membrana celular, son liberadas al torrente sanguíneo. Por ello, en la práctica clínica se las utiliza como biomarcadores altamente específicos que reflejan daño miocárdico. El

Tabla 1. Estudios que realizaron ergometría.

Referencia	Nº pac	Test + % *	VPN % **	VPP % **	Eventos adversos
Tsakonis et al.	28	18	100		0
Kerns et al.	32	0	100		0
Gibler et al.	782	1	99	44	0
Gomez et al.	100	7	100	0	0
Zalenski et al.	224	8	98	16	0
Polanczyk et al.	276	24	98	15	0
Kirk et al.	212	13	100	57	0
Diercks et al.	747	3	99	37	0
Sarullo et al.	190	30	99	77	0
Amsterdam et al.	1000	13	89	33	0
Ramakrishna et al.	125	27	100	8	0

* Ergometría positiva. ** Basados en el seguimiento. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo. Elaboración propia con base en: *Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2010;122:1756-1776.*

primer inmunoensayo para su medición data de 1989; desde entonces se ha extendido y hecho de preferencia su uso, por presentar ventajas en relación a otros biomarcadores: mayor sensibilidad y especificidad que la CK-mb y en varios estudios se ha confirmado que sus niveles en sangre están fuertemente relacionados con mortalidad²¹.

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva generación de troponinas ultrasensibles. Estas tienen límites de detección 10 veces menores que las convencionales, sus percentilos 99 se encuentran en el rango de los nanogramos por litro y son analíticamente muy precisas (coeficientes de variación menores al 10%). Es necesario conocer, además, que actualmente existe un ensayo para TNTus y varios para la detección de troponina I ultrasensible (TNIus). La variabilidad entre los diferentes laboratorios es un dato a considerar al analizar la literatura, ya que la falta de estandarización podría hacer que algunos estudios no sean comparables.

La elevada sensibilidad ha convertido a este biomarcador en una herramienta valiosa para el diagnóstico de infartos pequeños otrora no diagnosticados así como para la detección más precoz del IAM en general. Su elevada sensibilidad y su poder diagnóstico han conducido tanto al desarrollo de la *Tercera definición Universal de Infarto de Miocardio* publicada en 2012 como a profundos debates posteriores⁷. A pesar de ser absolutamente específicas del miocardio, no lo son en cuanto a la etiología del daño que reflejan. Niveles elevados de TNTus se observan en otras patologías como: embolia de pulmón, insuficiencia cardíaca, sepsis e insuficiencia renal, entre otros. Por este motivo es necesario realizar mediciones seriadas y analizar el delta de variación, así como, cuando se observa una curva característica, la interpretación clínica es de fundamental importancia para establecer el diagnóstico de SCA⁷ (**Figura 4**).

Los primeros estudios de TNTus han demostrado su capacidad para detectar necrosis de pequeños montos de miocardio con mayor sensibilidad que las convencionales, como fue mencionado²². Todo médico clínico debe ser consciente de las suspicacias que genera una prueba en la que se combinan una sensibilidad extremadamente alta y la falta de especificidad de enfermedad: el valor predictivo positivo (VPP) de la TNTus puede ser tan bajo como del 50% en determinados contextos. En forma general, la aplicación de estos nuevos marcadores produce una ganancia en el VPN del 26% y una reducción del VPP cercano al 6%²³.

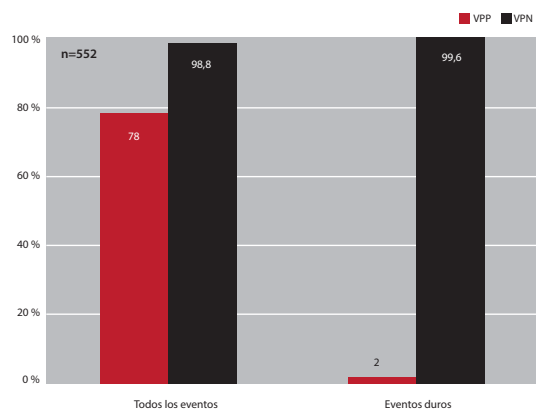


Figura 7. Valor pronóstico del ecocardiograma estrés al año de seguimiento. Las diferencias observadas entre las columnas son a expensas de anginas inestables y revascularizaciones. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. Figura adaptada de: Bedetti, Paganis, Tintori, Fonseca, Tresoldi, Minnecci et al. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *International Journal of Cardiology* - 2005.

Algunos estudios sugieren cierta variabilidad biológica en relación con la edad y el sexo: la prevalencia de elevación de TNTus es de 1% en menores de 40 años y del 5,2% en mayores de 65 años, en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria estable (11,1%) y en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca (18,9%)^{24,25}.

Los datos acumulados muestran que tanto la troponina I como la T convencionales aparecen en el suero entre 4 y 10 horas después del inicio de los síntomas, tienen un pico entre las 12 y 48 horas y permanecen elevadas entre 4 y 10 días. Esta cinética ha delimitado los tiempos en los protocolos de UDP. La introducción de la nueva generación de troponinas los acorta significativamente, lo que se traduce en disminución de tiempo de internación y costos.

A continuación se mencionan los estudios más relevantes que introdujeron el uso de la troponina ultrasensible a la UDP en pacientes de bajo e intermedio riesgo clínico, dando lugar a un posible cambio en los actuales protocolos de manejo en esta población.

3.1 APLICACIÓN DE LA TROPONINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Como fue expuesto con anterioridad, las principales ventajas de la troponina ultrasensible radican en la reducción de tiempo al diagnóstico y en su elevada sensibilidad. Por otro lado, su escasa especificidad en relación a la causa del daño miocárdico plantea un desafío clínico.

Desde los primeros algoritmos de UDP, aquellos pacientes que ingresan deben ser evaluados con ECG y biomarcadores en forma seriada. La TNTus es capaz de detectar escasos montos de necrosis y presenta la ventaja de poder poner de manifiesto cambios incrementales que con la TNT estándar no eran detectados. En el año 2012, Philip Haaf et al. abordaron esto en un estudio prospectivo, multicéntrico, en una población de 887 pacientes que consultaron al servicio de emergencias por dolor precordial²⁶. Se realizó la medición de TNTus al ingreso y a la hora y se evaluaron los cambios absolutos y relativos. En base a estas variaciones intentaron diferenciar aquellas elevaciones de causa coronaria de las de causa cardíaca no coronaria (**Figura 5**). Los resultados obtenidos revelaron que tanto los valores iniciales como las variaciones fueron mayores en pacientes con diagnóstico final de enfermedad coronaria; las variaciones absolutas fueron superiores para realizar diagnóstico que las relativas, es así que variaciones de 5 ng/l pudieron discriminar las dos poblaciones en el

98,4% de los casos; y que el algoritmo utilizado tuvo éxito en identificar a la población que se beneficiaría con revascularización precoz.

En la **Figura 5** observamos cómo se comportan los niveles de TNTus en los diferentes escenarios clínicos, teniendo en cuenta las causas no coronarias de elevación de marcadores. Al observar los valores basales y las curvas con datos absolutos, como se muestra en la **Figura 6**, se desprende que con tal algoritmo sería posible descartar el 100% de los IAM.

Como se explicó anteriormente, uno de los objetivos de la UDP es aumentar la seguridad del médico al evaluar un dolor precordial, y del paciente, con la idea de que este último no sea externado cursando un SCA. Uno de los primeros trabajos que intentó evaluar la utilidad de la TNTus en el diagnóstico de IAM en el servicio de emergencias fue el APACE (*Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation*), cuyos primeros resultados fueron publicados en el 2012²⁷. Fue un estudio prospectivo, multicéntrico que incluyó 872 pacientes que consultaron a la guardia por dolor precordial. Los investigadores desarrollaron un algoritmo que consistía en mediciones de TNTus al ingreso y a la hora, en 436 de los pacientes y validado en los restantes 436 (controles). El diagnóstico de IAM fue confirmado en el 17% del total de los pacientes.

Utilizando el algoritmo propuesto, los autores lograron descartar el diagnóstico de IAM en un 60% de los pacientes, en el 17% se confirmó y el 23% restante se ubicó en una "zona de observación" ya que los valores no fueron diagnósticos. Analizando estos resultados, el valor predictivo negativo (VPN) de la TNTus resultó del 100% para descartar IAM (especificidad del 97%, VPP 84%). La sobrevida a 30 días del grupo en el que se descartó infarto fue del 99,8%, en el grupo de pacientes en "zona de observación" 98,6% y en los que se confirmó el diagnóstico 95,3% ($p < 0,001$).

Los autores concluyeron que este simple algoritmo permite descartar el diagnóstico de manera segura y confirmarlo en el 77% de los pacientes, evitando el monitoreo prolongado y las determinaciones seriadas de biomarcadores en 3 de cada 4 pacientes.

El estudio sueco de Bandstein et al., publicado en el *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) en Junio de 2014, incluyó pacientes que consultaron por dolor precordial sin cambios electrocardiográficos y con niveles indetectables de TNTus¹⁹. El estudio fue observacional retrospectivo con mortalidad e IAM a 30 días como objetivo primario.

Se agrupó a los pacientes de acuerdo a sus niveles de TNTus en: indetectable <5, hasta 14 y >14, y en base a dichos resultados se configuraron diferentes perfiles de riesgo, los cuales fueron mayores en cada caso respectivamente.

De los 14.636 pacientes incluidos, 8.907 (61%) tuvieron TNTus <5 ng/l, considerada como indetectable; 21% 5 a 14 ng/l y 18% >14 ng/l. En el seguimiento a 30 días, 39 pacientes (0,44%) con TNTus indetectable tuvieron un IAM a 30 días, de estos, 15 (0,17%) no tuvieron cambios electrocardiográficos. El VPN para IAM de la TNTus + ECG sin signos de isquemia fue del 99,8% (IC95%: 99,7-99,9). El VPN para mortalidad a 30 días de ambos componentes negativos fue del 100% (IC95%: 99,9-100).

Los autores concluyeron que una primera medición de TNTus <5 pg/l combinado con un electrocardiograma sin signos de isquemia excluye el diagnóstico de IAM con casi 100% de precisión en forma independiente a la enfermedad previa, tiempo de ventana, edad, sexo y otros factores de riesgo.

Por último, es para destacar que solamente 15 pacientes del total de 14.636 incluidos (recordando que la muestra NO fue seleccionada ni fue calculada la probabilidad *pretest* para infarto) con una TNTus indetectable y un ECG sin isquemia en la presentación tuvieron un IAM en el seguimiento. De estos 15 pacientes, 11 se presentaron con ventana <2 horas y solamente uno no tuvo curva de TNTus positiva (ya que no se le realizó y fue dado de alta con un solo valor).

Una de las evidencias más reciente con la que contamos al respecto de la TNTus en contexto de la UDP, fue presentada el 30 de agosto de 2015 en el Congreso Europeo de Cardiología en Barcelona, España²⁸. Mueller et al. presentaron el TRAPID-AMI, un estudio observacional que propone un algoritmo rápido para descartar IAM en una hora utilizando TNTus (contra las 3 hs que figuran en la guía europea)⁶.

Dicho estudio incluyó 1.282 pacientes y fue capaz de excluir el diagnóstico en el 63% de ellos con un valor predictivo negativo del 99,1%, similar al obtenido por el trabajo de Bandstein antes mencionado¹⁹. En este caso, los autores utilizaron un algoritmo para descartar infarto con un punto de corte de TNTus menor a 12 ng/L y un cambio a la hora menor a 3 ng/l. Un valor basal mayor o igual a 52 ng/l y una curva a la hora mayor o igual a 5 ng/l fueron los valores usados para confirmar el diagnóstico. Todos los pacientes que se ubicaron fuera de estos valores se posicionaron en la zona de observación. A 30 días la mortalidad en el grupo de pacientes en los que se descartó infarto fue del 0,1%, significativamente menor que en los pacientes en zona de observación y en los pacientes con el diagnóstico confirmado. Se desprende a partir de los resultados la seguridad del manejo ambulatorio de esta población.

En Argentina, un grupo de trabajo ha analizado la incorporación de la TNTus a la UDP proponiendo un nuevo algoritmo²⁹. Se incluyeron 528 pacientes en forma prospectiva que ingresaron a la guardia por dolor precordial. Si la consulta se realizaba en menos de 6 horas de ocurrido el dolor se solicitaba una segunda medición, caso contrario con un primer valor negativo el paciente era externado.

Si el resultado era mayor a 14 ng/l se internaba al paciente para continuar estudios salvo que el médico considerase que hubiera otra causa para justificar dicho resultado. En aquellos que pertenecían a poblaciones especiales, en quienes la TNTus podría estar "crónicamente" aumentada, un valor mayor de 50 ng/l justificaba la internación.

La segunda determinación de troponina se solicitaba con tres horas de diferencia respecto al previo. Se consideraba significativo un cambio mayor a 7 ng/L entre ambas mediciones. Si toda la evaluación era normal, se solicitaba a criterio del médico un estudio funcional durante la observación o en forma ambulatoria. Los pacientes fueron seguidos por 30 días.

El 90,7% de los pacientes fueron externados luego de la observación. Durante el seguimiento el 1,25% presentó un evento cardíaco (internación por SCA o angioplastia coronaria). El algoritmo propuesto presentó una especificidad del 97%, con un VPN de 99%. El tiempo de internación en el servicio de emergencias fue $4,5 \pm 2,5$ horas.

La seguridad del protocolo utilizado fue similar a lo comunicado en estudios internacionales, con tiempos de observación menores. Si bien el algoritmo propuesto no difiere de los que se ha-

llan en las Guías de Práctica Clínica^{2,3,5,6}, este agrega valores de corte para la toma de decisión médica.

Analizada la TNTus se describirán brevemente los estudios funcionales y anatómicos no invasivos que forman parte de la UDP, cuya implementación fue evolucionando en los diferentes algoritmos y los que actualmente podrían variar en la "escalera diagnóstica" con los aportes de dicho biomarcador.

4. PRUEBAS FUNCIONALES Y ANATÓMICAS NO INVASIVAS

El fundamento de la realización de pruebas funcionales/anatómicas no invasivas es reducir al máximo la posibilidad de que los pacientes que ingresan a la UDP estén cursando o tengan en el futuro algún evento CV. Luego de su aplicación existen dos resultados posibles: aquellos con pruebas negativas y bajo riesgo que pueden ser manejados de manera ambulatoria; y aquellos con pruebas positivas en quienes el riesgo de eventos es mayor y en los cuales se adopta una conducta que implica un tratamiento médico más agresivo o incluso la posibilidad de un procedimiento de revascularización.

En relación a la utilización de estas pruebas, los primeros algoritmos establecían que se debían realizar antes del egreso hospitalario. Posteriormente algunos autores evaluaron la seguridad de realizarlas en forma ambulatoria.

Uno de estos estudios fue publicado por Scheuermeyer en *Annals of Emergency Medicine* en el año 2012³⁰. El mismo fue prospectivo e incluyó una cohorte de 1116 pacientes. Aquellos que presentaban un SCA eran referidos a cardiología y aquellos con dolor dudoso eran observados en guardia por 6 horas. En caso de ECG y marcadores normales se solicitaba un estudio de perfusión dentro de las 48 horas para reestratificarlos posteriormente.

Aplicando este algoritmo, se evidenció que la prueba diferida era segura ya que no se observaron eventos en este grupo a los 30 días y se logró reestratificar al 17% de los pacientes. Se debe tener en cuenta que los pacientes fueron evaluados de manera protocolizada a la hora 0, a las 2 y a las 6 horas mediante troponina estándar. Se configuró de esta manera un grupo de pacientes de muy bajo riesgo de eventos. Es importante mencionar que los biomarcadores utilizados no incluían a la TNTus, por lo que los resultados en la actualidad podrían ser diferentes.

Cada una de los métodos diagnósticos disponibles actualmente, presentan diferentes roles en la evaluación de estos pacientes, contando cada uno con diferentes ventajas y desventajas.

4.1 ERGOMETRÍA

Cómo ya es sabido, esta prueba es de bajo costo, su realización es fácil y es altamente disponible. Estas características hacen que sea aplicable en diferentes contextos clínicos así como en la unidad de dolor precordial, y ha sido validada en múltiples estudios³²⁻³⁵. En su evaluación se han incluido aproximadamente 3.000 pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares bajo <5%, los protocolos parten de aquellos que presentan marcadores negativos, sin cambios electrocardiográficos luego de 12 horas de observación y son limitados por síntomas³⁶ (Tabla 1).

La seguridad de la prueba también ha sido bien documentada. El riesgo se encuentra en relación principalmente a las características clínicas del paciente. En la bibliografía se reporta una mortalidad del 0,01% y una morbilidad que llevó a la internación del 0,02% de los casos³².

El trabajo de Amsterdam et al. publicado en el *JACC* en 2002 realizó ergometrías en 1.000 pacientes consecutivos que consultaron por dolor precordial al servicio de emergencias y que tuvieron ECG y biomarcadores negativos³³. Cabe resaltar que, puntualmente en este estudio, la solicitud de biomarcadores fue a discreción del médico tratante, solo se realizó una medición y se trató de CK-mb y troponina estándar. Las pruebas de esfuerzo fueron positivas para isquemia en el 13% de los pacientes, negativas en el 64% y no diagnósticas en el 23% de los pacientes. Como era de esperar, las pruebas positivas predijeron eventos en el seguimiento a 30 días. En el grupo de pacientes con prueba negativa solo uno (0,1%) tuvo un IAM no ST, ningún paciente presentó eventos en el grupo de pruebas no diagnósticas y 4 pacientes (3,2%) en el grupo de pacientes con prueba positiva presentaron eventos. Fueron revascularizados 0%, 3% y 9,6% de los pacientes, respectivamente. No ocurrieron muertes en ninguno de los participantes. Los autores concluyeron que las ergometrías positivas y no diagnósticas predijeron el mayor número de eventos y procedimientos.

Como se observa en la **Tabla 1**, los valores predictivos negativos de la ergometría son uniformemente elevados². Para el trabajo con mayor número de pacientes del 89%. Observamos también los VPP extremadamente bajos (del 33% para el trabajo con mayor número de pacientes).

En comparación con el alta basada exclusivamente en criterios clásicos (clínica, ECG y biomarcadores), hay estudios que demuestran diferencias significativas en la incidencia de eventos coronarios no fatales a los 6 meses de seguimiento entre aquellos dados de alta con prueba ergométrica y los que no³⁷. Una vez más es necesario mencionar que existe escasa evidencia que compare estos protocolos con los nuevos, en donde surgen la troponina ultrasensible y la TAC multicorte.

Hasta donde ha sido analizada la ergometría en la UDP ha logrado sus objetivos: reducir el número de ingresos innecesarios y de altas inadecuadas, logrando así ser costo-efectiva³⁸. Para finalizar, de todos los métodos diagnósticos la ergometría de esfuerzo es la más asequible y de bajo costo: según datos de nuestro centro, el costo es aproximadamente 5 veces menor que el del ecocardiograma estrés, 14 veces menor que el del SPECT y 20 veces menor que una cinecoronarografía (CCG).

4.2 ECOCARDIOGRAMA ESTRÉS

Otras de las pruebas utilizadas para la evaluación de isquemia, una de las más utilizadas en nuestro medio en aquellos pacientes con riesgo bajo/intermedio de padecer enfermedad coronaria, es el ecocardiograma estrés.

Este método se basa principalmente en la detección de anomalías en la motilidad parietal que reflejan lesiones coronarias significativas (estenosis >50%) en presencia de motilidad normal en la etapa de reposo³⁹.

Si bien, como se analizó previamente, la ergometría cumple con las características necesarias para aplicarse en la UDP, la ecocardiografía estrés tendría mayor utilidad en un determinado grupo de pacientes. Estos son aquellos de muy bajo riesgo, en quienes la validez predictiva de la prueba de esfuerzo podría no alcanzar niveles aceptables; los pacientes con limitada capacidad funcional; aquellos pacientes con alteraciones basales del ECG; las mujeres, ya que presentan una tasa más elevada de falsos positivos en la ergometría; y los pacientes con revascularización previa o lesiones coronarias ya conocidas, en los que la valoración de la severidad funcional, la localización y extensión de la isquemia puede ser determinante.

Queda fuera del alcance de este trabajo la descripción de los diferentes métodos (físicos o farmacológicos) que pueden aplicarse. En aquellos trabajos que evalúan su aplicación, las poblaciones son heterogéneas y no se dispone de la calidad ni la cantidad de evidencia que presenta la ergometría en la UDP⁴⁰⁻⁴².

En la literatura, la sensibilidad y especificidad de las distintas modalidades varían globalmente entre un 60-97% y 68-100%, respectivamente⁴³⁻⁴⁵.

Uno de los estudios desarrollados en el escenario de la UDP fue el estudio publicado por Bholasingh et al.⁴¹. Se incluyeron 377 pacientes a quienes se realizó un ecocardiograma estrés en las primeras 24 horas tras su evaluación en guardia. La característica principal del estudio fue que los pacientes eran derivados en forma ciega a CCG independientemente del resultado del estudio funcional. Los pacientes fueron seguidos por seis meses, y el número de eventos fue significativamente mayor en aquellos con estudios positivos con una frecuencia de un 4% en los pacientes con resultado negativo, frente a un 30,8% de pacientes con resultado positivo.

El *SPEED trial*, uno de los estudios con mayor número de pacientes que evaluó al ecocardiograma como parte de la UDP, incluyó a 552 casos con dolor precordial, enzimas y/o troponinas seriadas negativas, ECG sin signos de isquemia y ecocardiogramas basales sin alteraciones en la motilidad parietal⁴⁶. Se realizó ecocardiograma estrés farmacológico a todos los pacientes. Los operadores que los realizaron fueron altamente seleccionados y el seguimiento fue de 13 meses.

En total, el 91% de los pacientes tuvieron resultados negativos y el 9% positivos (50 pacientes). Todos aquellos con resultados negativos fueron externados y quienes presentaban resultados positivos fueron ingresados a unidad coronaria. En 44 de estos 50 pacientes se realizaron CCG. A su vez, en 42 pacientes se encontró enfermedad coronaria significativa. El estudio no especifica el tratamiento de las lesiones encontradas (la mayoría de un solo vaso). En el seguimiento a largo plazo hubo un solo IAM en cada grupo y las diferencias encontradas fueron a expensas de anginas inestables en el grupo "revascularizado". El ecocardiograma estrés nos brinda por sobre la ergometría cierto beneficio con respecto a su VPP (ya que muchos paciente con alteraciones en sus ECG no tendrán alteraciones en la motilidad parietal en la evaluación). El alto VPP en este caso puntual fue a expensas de anginas inestables en el grupo con enfermedad coronaria.

Las principales desventajas del ecocardiograma estrés son su alto costo, el hecho de ser operador dependiente, que requiere equipo e infraestructura especiales y que puede no ser apropiado para determinados pacientes (ventanas acústicas deficientes).

Finalmente, así como la ergometría, el ecocardiograma estrés es un método seguro. Cuando se realiza con ejercicio, la morbimortalidad no varía a la ya mencionada³². Con el uso de dipiridamol las complicaciones graves son de alrededor de 1 cada 1.000 pacientes, siendo más frecuentes la cefalea y la disnea⁴⁷. La frecuencia con dobutamina es de 3 cada 1.000 pacientes, pero surge de estudios generales y no específicos en UDP⁴⁸.

4.3 ESTUDIOS DE MEDICINA NUCLEAR

Otra de las posibles modalidades diagnósticas con las que contamos en la UDP son los estudios de medicina nuclear, puntualmente el SPECT (*single photon emission computed tomography*). Este estudio se basa en la inyección de radiofármacos que van a ser captados por las células miocárdicas de manera proporcional al flujo coronario. Queda fuera del objetivo de esta monografía detallar la metodología y los trazadores utilizados y se hará mención de ellos sólo en relación a la UDP.

Estos estudios pueden aplicarse en dos escalones diferentes de la UDP. Es posible por un lado evaluar defectos de perfusión en reposo y por el otro es posible utilizarlo junto a la ergometría y el ecocardiograma estrés como prueba funcional. En el primer caso la prueba debe hacerse lo más próximo posible a la aparición del dolor ya que se pierde sensibilidad con el tiempo y se vuelve inútil pasadas las 6 horas. En este escenario el SPECT presenta similar VPN que la troponina, con una sensibilidad cercana al 90%⁴⁹. En el segundo caso el SPECT aporta por sobre la ergometría, al igual que el ecocardiograma estrés, información acerca de la localización y la extensión de isquemia. Y presenta limitaciones en relación al hábito corporal del paciente pudiendo dar artefactos y en consecuencia falsos positivos.

Uno de los estudios más relevantes que ha evaluado su uso como parte de la UDP fue el randomizado publicado por Udelson et al. en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en 2002⁵⁰. El mismo incluyó 2.475 pacientes con dolor precordial y con ECG no diagnósticos. Los pacientes fueron a una evaluación estándar *versus* una estrategia que incluía los resultados de un SPECT de reposo con sestasibi. Entre los pacientes finalmente diagnosticados con IAM o AI no hubo diferencias en el manejo entre los que se realizaron el SPECT de reposo y los que no lo hicieron. Sin embargo, en los pacientes sin isquemia se internaron un 10% menos en el grupo randomizado a SPECT. El beneficio principal que se observó en este estudio fue la reducción de las internaciones innecesarias en pacientes sin isquemia sin reducir las internaciones apropiadas en aquellos con isquemia.

La utilidad del SPECT de reposo en la UDP ha sido evaluada en estudios previos con buenos resultados⁵¹. No debemos olvidar de todas formas que la medicina nuclear expone a los pacientes y a los profesionales a radiación (lo que la convierte en un método diagnóstico masivo no ideal), que implica un costo elevado para el sistema y que no está disponible en todos los centros y en todos los horarios.

4.4 TAC MULTICORTE

Finalmente, en los últimos años han surgido estudios diagnósticos para enfermedad coronaria no invasivos. De ellos el más relevante es la TAC multicorte. Este ha tenido un desarrollo tecnológico veloz, mejorando su resolución espacial, los tiempos del estudio, la exposición a radiación y la utilización de contrastes.

Se han publicado varios estudios desde unicéntricos hasta metaanálisis. De ellos se desprende que la TC multicorte tiene un área bajo la curva para definir enfermedad coronaria de 0,97-0,99. La sensibilidad oscila entre 98-99% con una especificidad de 82-88%⁵².

Estudios recientes evaluaron si este nuevo método diagnóstico podría ser equivalente a un estudio de esfuerzo, como los anteriormente mencionados⁵³⁻⁵⁵. Litt et al. reclutaron pacientes mayores a 30 años con síntomas compatibles con SCA, ECG y marcadores cardíacos negativos. Los pacientes que ingresaban al estudio debían tener un score TIMI entre 0-2. Se realizó la randomización en dos grupos: pacientes que fueron estudiados con TAC y otros que recibieron tratamiento estándar. Se observó que de aquellos que recibieron tratamiento convencional sólo en el 3% se diagnosticó SCA, mientras que en el grupo que se realizó la TAC alcanzó el 9%. La necesidad de revascularización fue en 1% y 3% de los pacientes, respectivamente.

Como en todo método diagnóstico es importante mencionar las ventajas que principalmente se asocian a su sensibilidad: si el estudio es normal el paciente no requerirá tratamiento posterior y se evitará su internación. Así mismo, en algunas ocasiones realizando este estudio es posible evaluar la presencia de otras patologías como: TEP o disección de aorta. Entre las desventajas se puede destacar la necesidad del uso de beta-bloqueantes para obtener una frecuencia cardíaca entre 55-60 lpm, la radiación que depende del equipo utilizado y el uso de contraste. También debe tenerse en cuenta la limitación de no ser un estudio funcional, al menos en los protocolos analizados en la UDP.

El análisis de la TAC multicorte en UDP es extenso y relevante, dado que al igual que los biomarcadores ha introducido cambios sustanciales y tal vez con mayor evidencia en los diferentes protocolos, sin embargo no se encuentra dentro de los objetivos de este trabajo.

Es probable que el rol de la TAC multicorte en la UDP se vea limitado con la aparición de las nuevas troponinas. Queda pendiente evaluar si en el paciente de bajo riesgo existe justificación para realizar un estudio costoso que implica exposición a radiación y a contraste si los mismos resultados pueden ser alcanzados con estos biomarcadores. Tal vez su aplicación quede relegada a aquellos pacientes con valores no diagnósticos de TNTus que se encuentran en la zona denominada "de observación".

4.5 RÉDITO DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES Y ANATÓMICAS NO INVASIVAS EN LA UDP

El gran número de pacientes que consultan a la guardia por dolor precordial lleva a la realización de un elevado número de estudios funcionales que en algunos reportes de Estados Unidos alcanzan 10 millones anuales⁵². Como resultado se realizan alrededor de 1 millón de CCG por año.

El estudio de Hermann et al. representa probablemente la serie más grande de pacientes ingresados a una UDP y sometidos a pruebas funcionales antes del egreso hospitalario (4.181 pacientes)⁵⁶. El objetivo principal de estos investigadores fue identificar aquel grupo con enfermedad coronaria en quienes la revascularización sería considerada beneficiosa según las Guías de Práctica Clínica de la AHA⁵. Como objetivo secundario se plantearon evaluar el rédito de las pruebas funcionales en estos pacientes.

Los criterios de inclusión fueron la sospecha clínica de SCA en ausencia de: cambios electrocardiográficos, biomarcadores positivos, dolor precor-

dial similar a algún evento isquémico previo, o la progresión de una angina estable previa. Del total (n=4.181), un 12,8% (470 pacientes) tuvo resultados positivos en las pruebas funcionales. A su vez, de éstos un 26,2% (123 pacientes) fue sometido a una CCG, lo que equivale a que en uno de cada cuatro pacientes se adoptó una estrategia diagnóstica invasiva. De esta muestra seleccionada, la mitad de los pacientes (n=63; 51,2%) tuvo enfermedad coronaria. De estos últimos, solamente 28 pacientes o un 22,8% de los que llegaron al cateterismo tuvo enfermedad coronaria pasible de tratamiento por revascularización. Consideremos aquí y resaltemos que aproximadamente el 50% de los pacientes sometidos a CCG no tuvo hallazgos relevantes, a pesar de pruebas funcionales positivas.

Como conclusión los autores destacan el rédito extremadamente bajo de las pruebas funcionales para identificar pacientes que se beneficiarían de la revascularización. Al analizar los pacientes sometidos a CCG las probabilidades de obtener resultados verdaderos positivos o falsos positivos resultaron casi las mismas. A esto debe agregarse los posibles daños a los que se somete al paciente: exposición a radiación, efectos adversos, sobreutilización de recursos y la posibilidad de resultados erróneos.

Por otro lado, en el año 2009 Juan Sanchis et al. también abordaron el tema y analizaron el resultado y la seguridad de las unidades de dolor precordial en aquellos pacientes que fueron egresados y en el grupo que requirió ser revascularizado; conductas que fueron tomadas en función a estudios funcionales³⁴.

Se incluyeron 1088 pacientes con dolor precordial, marcadores negativos (dos mediciones de troponina I) y ECG seriados sin alteraciones isquémicas. Posteriormente cada paciente era sometido a una ergometría con protocolo de Bruce limitada por síntomas o ST.

Del total de pacientes, el 39% fue dado de alta luego de la prueba, un segundo grupo que incluyó al 19% fue hospitalizado pero luego el diagnóstico de enfermedad coronaria fue desestimado. Finalmente, el tercer grupo (42%) presentó diagnóstico de SCA. De ellos el 65% fue revascularizado (134 pacientes con angioplastia y 54 con *by pass* coronario) y el 36% restante recibió tratamiento médico.

Al analizar al último grupo de pacientes, se observó que presentaban un perfil de riesgo superior a los que habían sido dados de alta. Sin embargo, al analizar los puntos finales (con un seguimiento de un año) no se observaron diferencias significativas en muerte y/o IAM así como tampoco según el resultado del estudio funcional hubiera sido positivo o negativo.

Al igual que el estudio de Hermann antes mencionado, estos autores enfatizan la seguridad del manejo médico y ambulatorio de aquellos pacientes que no presentan elevación de marcadores o cambios electrocardiográficos⁵⁶. Si bien es conocido y aceptado el beneficio de la revascularización en algunos pacientes con SCA, este grupo de bajo riesgo no presentaría mejor pronóstico con esta terapéutica.

El objetivo central a resaltar de la UDP es la prevención y la reducción de eventos coronarios agudos (IAM o muerte) en pacientes que consultan por dolor precordial. Sin embargo, mientras la extensión de enfermedad y los eventos coronarios está bien establecida, el rol de la inducción de isquemia está menos definido. Diferentes estudios ya mencionados evidencian que aquellos pacientes en quienes se demuestra isquemia presentan mayor número de eventos, sin embargo,

no se ha logrado demostrar un rédito en el pronóstico en forma independiente. En este punto, se obtiene mayor valor con la utilización de la TAC multicorte. En el seguimiento a largo plazo, aquellos pacientes que se presentan con dolor precordial y coronarias normales en estudios no invasivos, presentan un riesgo que equivale a la población control sana³⁶.

De todo lo expuesto se desprende que es necesario realizar nuevos estudios randomizados y controlados que evalúen a los diferentes métodos diagnósticos que componen la UDP en el escenario de las tecnologías actuales pues no sólo los nuevos biomarcadores plantean desafíos en la evaluación del paciente con dolor precordial, sino también queda pendiente definir con mayor precisión el rol de la TAC multicorte.

DISCUSIÓN

Como se destacó previamente, la alta prevalencia de enfermedad coronaria así como de consultas por dolor precordial a los servicios de emergencias han llevado a la búsqueda de algoritmos de evaluación cada vez más eficientes y seguros. En respuesta a estos requisitos surgen y evolucionan día a día las unidades de dolor precordial.

En base a la probabilidad *pretest* clínica y como fue analizado en el apartado sobre toma de decisiones, el paciente con dolor precordial dudoso se ubica entre los umbrales de diagnóstico y tratamiento⁹. Ingresan así a la UDP pacientes con un riesgo bajo como para ser internados directamente en una Unidad Coronaria, pero no lo suficientemente bajo como para ser externados sin ser evaluados. De esta forma se ha buscado con diferentes protocolos, por un lado, reducir los costos y la utilización de recursos en pacientes que no presentan un SCA (30-70%) y por otro, evitar el mayor riesgo que implica el egreso hospitalario cursando un IAM (2-10% de los casos)¹¹⁻¹⁶. También existe un tercer grupo que se ubica por encima del umbral terapéutico y en quienes la celeridad en el diagnóstico y tratamiento es beneficiosa en términos de morbimortalidad.

Desde el inicio de la UDP en la década del 80, los algoritmos han ido cambiando según el avance de las diferentes tecnologías y biomarcadores. Estos cambios se han originado principalmente a partir del desarrollo de protocolos compuestos por pruebas más eficientes. Los primeros incluían la evaluación del paciente con biomarcadores como la CK-mb y posteriormente la troponina estándar²⁰⁻²¹. La mayor sensibilidad y especificidad de esta última mejoró la capacidad de detección de pacientes con ECG no diagnóstico y dolor atípico que cursaban un SCA. Sin embargo, por las características propias de una prueba imperfecta la recomendación era la evaluación con una prueba funcional o anatómica no invasiva. De este modo se pretendía identificar a aquellos pacientes con riesgo bajo de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

Es importante destacar que en la gran mayoría de los trabajos que analizaron a las pruebas funcionales en la UDP los marcadores utilizados no fueron de alta sensibilidad, los tiempos de evaluación fueron de entre 6 a 12 horas y la gran mayoría de los pacientes incluidos fueron de bajo riesgo, con una baja probabilidad *pretest* de enfermedad coronaria y con la consecuente pérdida de rédito diagnóstico de la prueba en sí. Uno de los problemas de la UDP que fue abordado por Hermann et al. fue la alta tasa de falsos positivos de las evaluaciones funcionales, es decir,

el bajo rédito diagnóstico de las mismas⁵⁶. Allí se reportó una elevada tasa de falsos positivos (48,8%) que en la reestratificación del paciente llevó a un porcentaje importante de los mismos (25%) a CCG. Cabe mencionar como críticas al estudio las limitaciones metodológicas como el sesgo de selección, que no se correlacionan los hallazgos de las CCG con los datos de los estudios funcionales, y que las probabilidades *pretest* no impresionan adecuadamente calculadas al analizar la población.

El surgimiento de los nuevos biomarcadores expone al personal médico a desafíos diagnósticos sin precedentes. A partir de su utilización se han reducido los tiempos de observación y su VPN cercano al 100% ha planteado el interrogante de si es necesario realizar más estudios luego de un resultado negativo²³.

La TNTus plantea dudas diagnósticas por su escasa especificidad. Aquí, como en otros escenarios, la aplicación del teorema de Bayes con el *pretest* para SCA ayudará a clarificar diagnósticos en la UDP. Los pacientes que se presentan con un *pretest* alto (90%) para enfermedad coronaria (interrogatorio, factores de riesgo, características del dolor, ECG) el *postest* con TNTus positiva es cercano a 95%. Por el contrario, si la probabilidad *pretest* es baja (10%), la probabilidad *postest* con el biomarcador positivo es sólo del 50%. Esto pone de manifiesto, que la TNTus positiva no establece diagnóstico cuando el *pretest* es bajo, ni agrega mayor información cuando el criterio médico apoya el diagnóstico de SCA²³. Otro aspecto es que dada la cinética de la TNTus, como se demostró a través de diferentes estudios, es importante analizar su variación absoluta y no tomar un sólo valor aislado^{27,28}.

De lo último se desprende que la TNTus, a pesar de su elevada sensibilidad, se rige por las mismas leyes de la probabilidad que otros estudios diagnósticos. Se debe comprender que la TNTus es una herramienta más, y que su interpretación dependerá del médico tratante ante cada paciente evaluado, así como también en relación a la prevalencia de la enfermedad en cuestión. Por lo que se puede concluir que la utilidad en práctica clínica va a depender: de conocer cuándo

solicitar correctamente el biomarcador y, una vez solicitado, de realizar una correcta interpretación de los resultados.

El rol de la TNTus en la UDP adquiere relevancia en el diagnóstico, en la estratificación de riesgo y en la toma de conductas terapéuticas. Aún es necesario evaluarla con estudios de alta calidad metodológica para definir con mayor precisión su rol en la UDP y cómo afectará éste a los estudios funcionales y anatómicos no invasivos.

De ser positivos los resultados estaríamos en condiciones de reestructurar nuestras UDP hacia protocolos más costo-efectivos y seguros para nuestros pacientes. Como planteaba ya en el 2000 el Dr. Carlos Boissonnet⁵⁷: "Quedan por desarrollar métodos más precisos y eficientes para manejo de la angina inestable de riesgo intermedio y de los pacientes diagnosticados por la UDP como 'positivos' ". Quizá la herramienta ya esté en nuestras manos, pero simplemente aún no lo sabemos.

CONCLUSIONES

Las *troponinas ultrasensibles* se han introducido recientemente en la práctica clínica. Su principal aporte, en comparación con las troponinas convencionales, es su fiabilidad para detectar mínimas elevaciones en menor tiempo.

Cuando nació y se implementó el concepto de UDP, la mayoría de los hospitales contaban con CK-mb como herramienta para diagnosticar IAM. El desarrollo de nuevas troponinas altamente sensibles ha aumentado sustancialmente nuestra capacidad para detectar pacientes con IAM y también aquellos con un peor pronóstico en el servicio de emergencias y a largo plazo (incluso en ausencia de cambios electrocardiográficos).

Es lógico el hecho de que cualquier aumento en la sensibilidad para detectar IAM en la UDP disminuirá consecuentemente el rédito de las pruebas evocadoras de isquemia realizadas previas al egreso. Si es que esta disminución alcanzará la magnitud suficiente para provocar un cambio en las recomendaciones es mucho menos lógico.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Audit Commission. *Acute hospital portfolio review of national findings. Accident and Emergency*, London: The Audit Commission, 2001.
2. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL et al. *Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation*. 2010;122(17):1756-76.
3. Sociedad Argentina de Cardiología. *Consenso de síndromes Coronarios Agudos: Manejo del Dolor Torácico*. Rev Argent Cardiol 2005;73(3):13-25.
4. Botto F, Arduin M, Courtade P, Guala P, Galarza F, Guglielmone R et al. *Dolor precordial en la guardia: un problema resuelto? Utilidad de la unidad de diagnóstico intensivo*. Rev. argent. cardiol. 2000;68:193-202.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine*. J Am Coll Cardiol. 2007;50(7):e1-e157.
6. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R et al. *Task force on the management of chest pain*. Eur Heart J. 2002;23(15):1153-76.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. *Third universal definition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1581-98.
8. Braunwald E, Morrow DA. *Unstable Angina: Is It Time for a Requiem?*. Circulation. 2013;127(24):2452-7.
9. Pauker SG, Kassirer JP. *The threshold approach to clinical decision making*. N Engl J Med. 1980;302(20):1109-17.
10. Brush JE Jr, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. *Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction*. N Engl J Med. 1985;312(18):1137-41.
11. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C et al. *Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room*. Am J Cardiol. 1987;60(4):219-24.
12. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. *A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial*. N Engl J Med. 1984;310(20):1273-8.
13. Schroeder JS, Lamb IH, Harrison DC. *Patients admitted to the coronary care unit for chest pain: high risk subgroup for subsequent cardiovascular death*. Am J Cardiol. 1977;39(6):829-32.

14. Fuchs R, Scheidt S. Improved criteria for admission to cardiac care units. *JAMA*. 1981;246(18):2037-41.
15. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med*. 1985;145(1):65-9.
16. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-70.
17. Oluboyede Y, Goodacre S, Wailoo A; ESCAPE Research Team. Cost effectiveness of chest pain unit care in the NHS. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:174.
18. Graff LG, Dallara J, Ross MA, Joseph AJ, Itzcovitz J, Andelman RP et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol*. 1997;80(5):563-8.
19. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2569-78.
20. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges?. *Eur Heart J*. 2012;33(5):579-86.
21. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125(12):1205-1213.e1.
22. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.
23. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2427-63.
24. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503-12.
25. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2538-47.
26. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012;126(1):31-40.
27. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172(16):1211-8.
28. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, et al. Multicenter evaluation of a 1h-algorithm in the diagnosis of myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Presentado en el European Society of Cardiology Congress; 2014, 30 Agosto; Barcelona, España
29. Costabel JP, Conde D, Lambardi F, Corrales Barboza A, Lavalle Cobo A, Aragón M, et al. Evaluación de un nuevo algoritmo diagnóstico para el SCA con determinación de troponina T de alta sensibilidad. *Rev. Arg. Cardiol*. 2014;82:316-21.
30. Scheuermeyer FX, Innes G, Grafstein E, Kiess M, Boychuk B, Yu E et al. Safety and efficiency of a chest pain diagnostic algorithm with selective outpatient stress testing for emergency department patients with potential ischemic chest pain. *Ann Emerg Med*. 2012;59(4):256-264.e3.
31. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation*. 1995;91(3):912-21.
32. Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, Fleg JL, Limacher MC, Pina IL et al. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(12):1463-7.
33. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):251-6.
34. Sanchis J, Bodí V, Llacer A, Núñez J, Ferrero JA, Chorro FJ. [Value of early exercise stress testing in a chest pain unit protocol]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(10):1089-92.
35. Pastor Torres LF, Pavón-Jiménez R, Reina Sánchez M, Caparros Valderrama J, Mora Pardo JA. [Chest pain unit: one-year follow-up]. *Rev. Esp. Cardiol*. 2002;55(10):1021-27.
36. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995;25(1):1-8.
37. Conti A, Paladini B, Toccafondi S, Magazzini S, Olivotto I, Galassi F et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J*. 2002;144(4):630-5.
38. Ross MA. Chest pain observation units reduce hospital admission in people with acute chest pain. *Evidence-based Healthcare* 2004;8:180-182.
39. Armstrong WF. Stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):I43-9.
40. Trippi JA, Lee KS, Kopp G, Nelson DR, Yee KG, Cordell WH. Dobutamine stress tele-echocardiography for evaluation of emergency department patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):627-32.
41. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG et al. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):596-602.
42. Bermejo Thomas J, García Fernández MA, Mahía Casado P, Martínez Sellés M, Pérez David E. Utilidad y seguridad del Ecocardiograma de estrés con Dobutamina realizado de forma precoz en la Unidad de dolor torácico. Presentado en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares SEC. Octubre 2004, Madrid, España.
43. Marwick TH, Nemej JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(1):74-81.
44. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1213-8.
45. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;69(16):1269-73.
46. Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, Fonseca L, Tresoldi S, Minneci C et al. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):461-7.
47. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatto G et al. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. The Echo-Persantine International Cooperative Study Group. *Am J Cardiol*. 1992;70(2):252-8.
48. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1234-40.
49. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1882-8.
50. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(21):2693-700.
51. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1804-8.
52. Arbab-Zadeh A. Stress testing and non-invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: time for a new paradigm. *Heart Int*. 2012;7(1):e2.
53. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115(13):1762-8.
54. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1642-50.
55. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71.
56. Hermann LK, Newman DH, Pleasant WA, Rojanasartikul D, Lakoff D, Goldberg SA et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1128-33.
57. Boissonnet C. Unidades de Dolor Torácico: objetivo inicial alcanzado. Tiempo de ampliar el escenario. *Rev. Arg. Cardiol*. 2000; 68,(2):163-8.

RESISTENCIA A LOS DIURÉTICOS: UN FUERTE PREDICTOR DE MORTALIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA DESCOMPENSADA

DIURETIC RESISTANCE: A STRONG PREDICTOR OF MORTALITY IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

PABLO KLIN¹, ANDRÉS GRANJA², CAROLA ZAMBRANO¹, CASANDRA GODOY², FEDERICO ZEPPA², ANDRÉS BILBAO¹, LUIS GUTIÉRREZ³, FRANCISCO KLEIN⁴

RESUMEN

Introducción. Los diuréticos de asa son la base del tratamiento inicial en pacientes (P) con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), y si bien no se ha reportado que su uso esté asociado con un mejor pronóstico, la falta de respuesta a ellos parece estar relacionada con una mayor tasa de eventos.

Objetivos. Describir y comparar las características de P admitidos por ICAD que desarrollaron resistencia a los diuréticos (RDIUR).

Métodos. Se incluyeron 721 P internados por ICAD entre julio de 2011 y abril de 2015. RDIUR fue definida como la imposibilidad de alcanzar una diuresis $\geq 1,5$ ml/kg/hora en función de un protocolo preestablecido.

Resultados. RDIUR se observó en 66 P (9,3%). Estos P tenían con más frecuencia historia de nefropatía crónica previa (54 vs. 28,2%; $p < 0,001$), hiponatremia (< 133 mEq/l) (43,1 vs. 22,2%; $p < 0,001$), concentraciones séricas bajas de T3 (85 vs. 70%; $p = 0,03$), hipotensión al ingreso (presión arterial sistólica < 110 mmHg) (52 vs. 32%; $p = 0,02$) y mayores dosis de furosemida al ingreso (≥ 80 mg/d) (31,8 vs. 10,6%; $p < 0,001$). Más de dos tercios habían sido ingresados previamente por ICAD (70,5 vs. 45,5%; $p < 0,01$). Las evidencias de hipoperfusión y de falla derecha fueron más frecuentes en P que cursaron con RDIUR (27,7 vs. 12%; $p = 0,002$ y 43,1 vs. 24%; $p = 0,002$). RDIUR se asoció con una mayor tasa de eventos hospitalarios, incluyendo empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (Emp-IC) (50 vs. 15%; $p < 0,001$), necesidad del uso de inotrópicos (60,6 vs. 19,7%; $p < 0,001$) e internaciones prolongadas (> 7 días) (71 vs. 40%; $p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue de 10,7%, siendo mayor en P con RDIUR (34,8 vs. 8,3%; OR=5,9; IC95%: 3,3-10; $p < 0,001$). La mortalidad a 180 días fue de 31,2%, superior en los P con RDIUR (57,6 vs. 28,6%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias en la tasa de reinternación ($p = NS$). En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron las concentraciones bajas de T3 al ingreso (HR=4,2; IC95%: 1,4-12; $p = 0,01$), RDIUR (HR=3,1; IC95%: 1,5-6; $p = 0,003$) y Emp-IC (HR=3; IC95%: 1,5-6; $p = 0,002$).

Conclusiones. RDIUR se asocia con una mayor tasa de eventos hospitalarios, internaciones más prolongadas. Su reconocimiento precoz y la identificación de sus predictores podrían permitir la implementación de terapias tempranas para reducir las consecuencias desfavorables.

Palabras clave: diuréticos, insuficiencia cardíaca, mortalidad, terapéutica.

ABSTRACT

Introduction: Loop diuretics are the mainstay for initial treatment in patients (P) with acute decompensated heart failure (ADHF). Despite its indication has not been reported in association to a better prognosis, lack of response to them seems to be related to a greater rate of events.

Objectives: To describe and compare features in P hospitalized for ADHF, who developed diuretic resistance (RDIUR).

Methods: A total of 721 P were hospitalized for ADHF between July 2011 and April 2015. RDIUR was defined, according to a previously established protocol, as the impossibility to reach a diuresis ≥ 1.5 ml/kg/hour.

Results: RDIUR was observed in 66 P (9.3%). These P had more frequently previous chronic kidney disease (54 vs. 28.2%; $p < 0.001$); hyponatremia (< 133 mEq/L) (43.1 vs. 22.2%; $p < 0.001$), low serum T3 levels (85 vs. 70%; $p = 0.03$), hypotension at admission (systolic blood pressure < 110 mmHg) (52 vs. 32%; $p = 0.02$) and greater doses of Furosemide at admission (≥ 80 mg/d) (31.8 vs. 10.6%; $p < 0.001$). More than two thirds had previous admissions for ADHF (70.5 vs. 45.5%; $p < 0.01$). Evidences of hypoperfusion and right sided heart failure were more frequent in P that evolved with RDIUR (27.7 vs. 12%; $p = 0.002$ and 43.1 vs. 24%; $p = 0.002$). RDIUR was associated to a greater rate of hospital events, including worsening heart failure (WHF) (50 vs. 15%; $p < 0.001$), inotropic support (60.6 vs. 19.7%; $p < 0.001$) and prolonged admissions (> 7 days) (71 vs. 40%; $p < 0.001$).

Hospital mortality was 10.7%, greater in P with RDIUR (34.8 vs. 8.3%; OR5.9; CI 3.3-10; $p < 0.001$). Six month-mortality rate was 31.2%, higher in P with RDIUR (57.6 vs. 28.6%; $p < 0.001$). There were no differences in readmission rate ($p = NS$). Multivariate analysis identified low T3 levels at admission (HR 4.2; CI 95% 1.4-12; $p = 0.01$), RDIUR (HR 3.1; CI 95% 1.5-6; $p = 0.003$), and WHF (HR 3; CI 95% 1.5-6; $p = 0.002$) as independent predictors for hospital mortality.

Conclusions: RDIUR is associated with a greater rate of hospital events and more prolonged hospitalizations. Early recognition and identifications of its predictors may allow for the implementation of early therapies to reduce negative outcomes.

Keywords: diuretics, heart failure, mortality, therapeutics.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):042-045 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema creciente en la salud pública y una de las principales causas de hospitalización en el mundo. Los diuréticos de asa son la piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) y se administran en el 90% de los pacientes hospitalizados.

Algunos datos observacionales sugieren que el uso de altas dosis se asocia con peores resultados durante la internación y el seguimiento^{1,2}, pero la evidencia es controvertida³.

Los datos sobre la dosis y forma de administración óptima de diuréticos en ICAD son contradictorios⁴⁻⁶, aunque el estudio *Diuretic Optimization*

1. Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.

2. Residencia de Cardiología.

3. Servicio de Nefrología.

4. Unidad de Terapia Intensiva.

Hospital Universitario Fundación Favaloro.

✉ **Correspondencia:** Pablo Klin | Leopoldo Marechal 922 10° A. CP 1405. CABA, Rep. Argentina | pklin1@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 18/12/2015 | Aceptado: 13/01/2016

Strategies Evaluation (DOSE)⁷ sugiere que los problemas de seguridad asociados con dosis altas de diuréticos podrían ser infundados.

Una complicación habitual de la terapia diurética en la ICAD es la llamada *resistencia diurética* (RDIUR), que se asocia con empeoramiento de la función renal y síndrome cardiorrenal.

Las definiciones existentes de RDIUR incluyen: congestión refractaria a la dosis estándar de tratamiento con diuréticos, con congestión persistente a pesar de un aumento de las dosis⁹.

En un estudio reciente se evaluó la respuesta diurética, definida como el cambio de peso al día 4, por cada 40 mg de furosemida administrados en los días 1-3¹⁰. Se observó que los pacientes con baja respuesta diurética tenían una mayor tasa de eventos en la internación y en el seguimiento (mortalidad de 180 días y reinternación por ICAD a los 60 días). Otro estudio¹¹ mostró que la disminución de la eficacia diurética (eliminación de fluido por miligramo de diurético de asa) durante la internación por ICAD se asoció a mortalidad en la internación.

Las distintas guías de tratamiento de la insuficiencia cardíaca recomiendan el uso de la pérdida de peso para monitorear la eficacia del tratamiento diurético. Si bien la disminución del peso después del alta se asoció con reinternación en el seguimiento, no se asoció a mortalidad¹². Entre las estrategias terapéuticas descritas para el manejo de RDIUR, aunque con escasa evidencia para su implementación, se encuentran el uso de inotrópicos y la ultrafiltración.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, consecutivo, en el que se incluyeron 721 pacientes (P) internados por ICAD en CF III/IV NYHA entre julio de 2011 y abril de 2015. Los P que habían recibido un trasplante cardíaco, presentaban insuficiencia renal en estadio V o se hallaban bajo diálisis en forma crónica fueron excluidos del análisis.

Se evaluaron parámetros clínicos, bioquímicos y eventos, tanto durante la estadía hospitalaria como en el seguimiento a 180 días.

Las variables continuas se refieren como media y desvío estándar si su distribución era normal, o mediana y rango intercuartilo si no lo era, mientras que las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Las medias entre 2 grupos se compararon mediante el test de la t de Student. Las diferencias entre grupos para variables continuas se evaluaron con prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis). Las variables categóricas se compararon por medio de Chi cuadrado y la prueba de Fisher. Las variaciones en función del tiempo se analizaron con el *Wilcoxon signed rank test*.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar aquellos factores que se asociaban en forma independiente con RDIUR y mortalidad por todas las causas a 180 días, incluyéndose aquellas variables que en el análisis univariado tenían una asociación significativa con un $p < 0,10$.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS (versión 20.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Siendo éste un estudio descriptivo observacional en el cual no se compararon intervenciones ni se modificaron conductas médicas, no se requirió el consentimiento informado. De todas formas, los datos fueron registrados de modo tal que se cumplió con la ley de protección de datos personales.

Tabla 1. Variables según presencia de resistencia a diuréticos.

Variable	RDIUR (n=66)	No RDIUR (n=655)	p
% hombres	62%	57,3%	0,51
Edad (años)	68±14	70±14	0,32
IRC	54%	28,2%	0,001
ICAD previa	63%	43%	0,002
HTA	72,6%	68,9%	0,66
FEy	39,6±17	40±17	0,85
Anemia (Hb<12)	56,7%	36,2%	0,003
Diabetes	31,7%	26,8%	0,4
Furo>80	31,8%	10,6%	0,001
FA al ingreso	36,1%	35,6%	0,9
T3 baja	84,9%	70,4%	0,03
Hiponatremia (Na<135 mEq/l)	33,8%	51,6%	0,01
Hipotensión arterial (TAS<110 mmHg)	23,9%	10,9%	0,03
Hipopoperfusión	27,7%	12%	0,002
IC derecha	43,1%	24%	0,002
IC izquierda	29,2%	63,9%	0,001

IRC: insuficiencia renal crónica. ICAD: insuficiencia cardíaca aguda descompensada. HTA: hipertensión arterial. FEy: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Hb: hemoglobina. Furo>80: furosemida mayor a 80 mg. FA: fibrilación auricular. Na: sodio. TAS: tensión arterial sistólica. IC: insuficiencia cardíaca.

Se definió como RDIUR a la imposibilidad de alcanzar una diuresis de al menos 1,5 ml/kg/hora en función de un protocolo preestablecido que incluyó: bolo inicial de furosemida endovenosa de 40 mg, seguido de infusión continua de 5 mg/h durante 2 horas. En caso de no lograr el objetivo, la dosis se duplicó durante dos horas adicionales. La falta de respuesta a esta estrategia se identificó como RDIUR.

Otras variables asociadas al pronóstico hospitalario fueron: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (Emp-IC) (necesidad de reinstaurar el tratamiento endovenoso luego de haberlo suspendido) y niveles bajos de T3 al ingreso al hospital ($< 0,79$ ng/ml).

La mediana de internación en nuestra población fue de 7 días (rango intercuartilo: 4-15). Definimos como internaciones prolongadas aquellas que superaron este tiempo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

El 9,3% de los P presentó RDIUR de acuerdo con nuestra definición. La **Tabla 1** muestra las características basales y parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos según la presencia de RDIUR.

No existieron diferencias según sexo y edad. Los P con RDIUR presentaban más frecuentemente antecedentes de enfermedad renal preexistente (54 vs. 28,2%; $p < 0,001$), internaciones previas por ICAD (70,5 vs. 45,5%; $p < 0,01$), mayor dosis de diuréticos al ingreso (furosemida ≥ 80 mg/d; 31,8 vs. 10,6%; $p < 0,001$). Si bien el 48,3% de los P presentaba disfunción ventricular severa (FEy $\leq 35\%$), esta no se relacionó con el desarrollo de RDIUR durante la internación. La forma de presentación clínica más frecuente en este grupo fue la falla derecha (43,1 vs. 24%; $p = 0,002$), mientras que la congestión pulmonar fue la más infrecuente. Por otro lado, los P con RDIUR presentaron en mayor proporción signos de hipoperfusión clínica (27,7 vs. 12%; $p = 0,002$) e hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 110 mmHg) al ingreso (52 vs. 32%; $p = 0,02$).

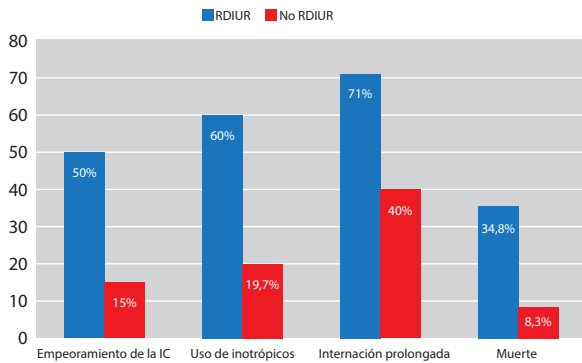


Figura 1. Resultados en la evolución hospitalaria según presencia de resistencia a diuréticos. IC: insuficiencia cardíaca. RDIUR: resistencia a los diuréticos.

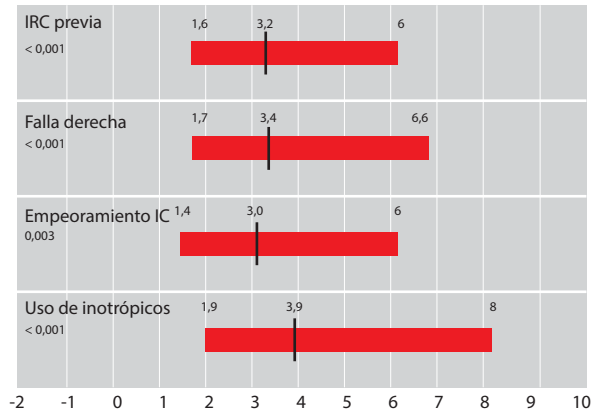


Figura 2. Predictores independientes de resistencia a diuréticos. IRC: Insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardíaca.

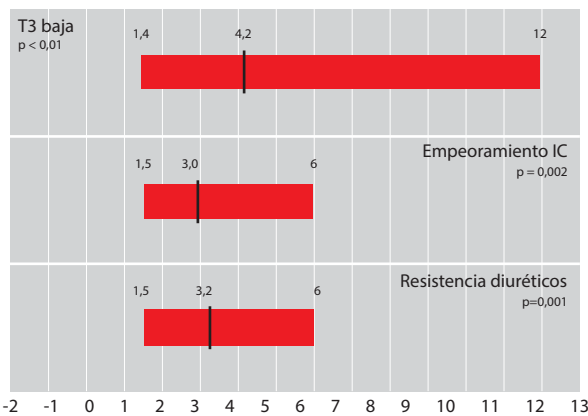


Figura 3. Predictores independientes de mortalidad en la internación. IC: insuficiencia cardíaca.

Anemia (hemoglobina al ingreso <12 g/dl; 56,2 vs. 36,2; $p < 0,001$), hiponatremia (<133 mEq/l; 43,1 vs. 22,2%; $p < 0,001$) y concentraciones séricas bajas de T3 (85 vs. 70%; $p = 0,03$) fueron más frecuentemente halladas en P con RDIUR.

EVOLUCIÓN HOSPITALARIA Y DESARROLLO DE RDIUR

El desarrollo de RDIUR se asoció con una evolución más tórpida durante la internación en los pacientes con ICAD. La mortalidad hospitalaria total fue de 10,7%, siendo mayor en P con RDIUR (34,8 vs. 8,3%; $p = 0,001$; OR=5,9; IC95%: 3,3-10; $p < 0,001$). Asimismo, evolucionaron con Emp-IC (50 vs. 15%; $p < 0,001$), mayor necesidad del uso de inotrópicos (60,6 vs. 19,7%; $p < 0,001$) e internaciones prolongadas (71,2 vs. 40,1%; $p < 0,001$) (**Figura 1**).

Como puede observarse en la **Figura 2**, los predictores de desarrollo de RDIUR durante la estadía hospitalaria fueron: necesidad de soporte inotrópico (HR=3,9; IC95%: 1,9-8; $p < 0,001$), falla derecha (HR=3,4; IC95%: 1,7-6,6; $p < 0,001$), enfermedad renal previa (HR=3,2; IC95%: 1,6-6; $p < 0,001$) y Emp-IC (HR=3; IC95%: 1,4-6; $p = 0,003$).

Los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron: T3 baja al ingreso, RDIUR y Emp-IC (**Figura 3**).

VALOR PRONÓSTICO DE RDIUR EN EL SEGUIMIENTO A 180 DÍAS

Los P con RDIUR también presentaron pronóstico adverso en el seguimiento. La mortalidad a 180 días (hospitalaria + seguimiento) fue

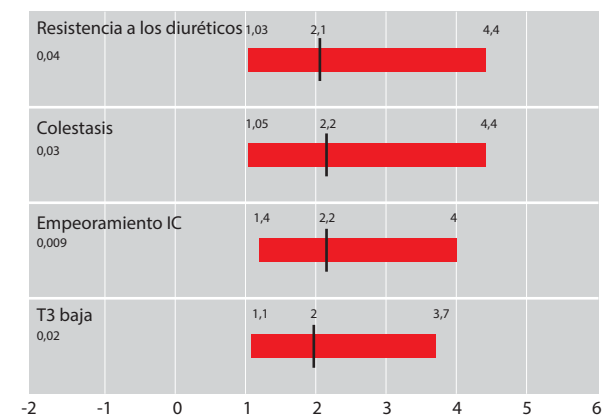


Figura 4. Predictores independientes de mortalidad a 180 días. IC: insuficiencia cardíaca.

de 31,3%, siendo mayor en P que habían evolucionado con RDIUR (57,6 vs. 28,6%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias en la tasa de reinternación (34,8 vs. 33,1%).

En el análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad a 6 meses fueron: RDIUR, Emp-IC, evidencias en el laboratorio de colestasis y T3 baja al ingreso (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada es un síndrome de origen cardiovascular y repercusión sistémica, y por lo tanto es esperable que en ocasiones evolucione con alteraciones en uno o más órganos¹³. En el presente trabajo se evidenció que los P que evolucionaron con RDIUR tenían un peor pronóstico hospitalario y a mediano plazo, en concordancia con lo reportado por otros autores^{10,11}. En nuestro caso, al reportar la definición de RDIUR enfocada en las primeras horas de la internación permitiría reconocer tempranamente a este grupo de pacientes con peor pronóstico.

El desarrollo de RDIUR se asoció con un grupo de pacientes más graves (insuficiencia renal crónica, internaciones por ICAD previas, hipoperfusión al ingreso e hiponatremia) y fue identificado como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria y a 180 días.

Una hipótesis de trabajo que podría establecerse es que, ante la identificación de la resistencia a los diuréticos, deberían discutirse opcio-

nes terapéuticas a ser implementadas en forma precoz con el objetivo de disminuir el riesgo. Dentro de estas conductas debería investigarse el rol potencial del soporte inotrópico en algunos subgrupos de pacientes (severa disfunción ventricular en ausencia de evidencias clínicas de hipoperfusión, hipertensión pulmonar severa, entre otras) o bien la implementación precoz de ultrafiltración de rescate.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, cabe destacar que fue llevado a cabo en un único centro y de derivación por lo que el perfil de la población estudiada podría corresponder a un sesgo. Asimismo no fue valorada la asociación entre la RDIUR y pronóstico a largo plazo.

CONCLUSIONES

La RDIUR es un problema grave en pacientes internados por ICAD. Su desarrollo se asocia con una mayor tasa de eventos hospitalarios, internaciones más prolongadas y mortalidad a 180 días. La identificación de predictores y su reconocimiento precoz podrían permitir la implementación de terapias tempranas para mejorar el pronóstico en esta población, como la ultrafiltración o el uso de inotrópicos aún sin evidencia clínica de hipoperfusión.

BIBLIOGRAFÍA

- Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064–1069.
- Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431–143.
- Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi S, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1244–1252.
- Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S, Lundberg J, Hall C, Djoesland O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:361–367.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376–382.
- Kramer WG, Smith WB, Ferguson J, Serpas T, Grant AG III, Black PK, et al. Pharmacodynamics of torsemide administered as an intravenous injection and as a continuous infusion to patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:265–270.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. HLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132–143.
- Leto L, Aspromonte N, Feola M. Efficacy and safety of loop diuretic therapy in acute decompensated heart failure: a clinical review. *Heart Fail Rev*. 2014 Mar;19(2):237–46.
- Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *European Heart Journal* 2014; 35: 1284–1293.
- Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7(2):261–70.
- Blair JE, Khan S, Konstam MA, Swedberg K, Zannad F, Burnett JC Jr, et al. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2009;30:1666–1673.
- Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989; 36:682–9.

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN EL HOSPITAL AERONÁUTICO CÓRDOBA. APLICACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

CARDIOVASCULAR PREVENTION, IMPLEMENTATION OF CLINICAL GUIDELINES

JOSÉ HUGO DANIEL CORREA¹, ANA MARÍA GRASSANI², JÉSICA CHAVESTA¹, MARINA LOUSARARIAN¹, VALERIA ARÉVALO¹, LUIS ALDAY³

RESUMEN

Introducción. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y discapacidad. Las nuevas guías publicadas por AHA y ACC (ATP 4) tienen como objetivo disminuir la incidencia mediante la indicación de dosis fijas de estatinas y el control de los factores de riesgo. Este trabajo trata de describir la aplicación de las nuevas recomendaciones y el control de los factores de riesgo.

Materiales y métodos. Es un estudio observacional de corte transversal, donde se evaluó una cohorte de 396 pacientes, en un período de 90 días, clasificándolos de acuerdo con los grupos que se beneficiarían según el ATP 4 con la indicación de estatinas y la prevalencia de los factores de riesgo y su control.

Resultados. De un total de 104 pacientes incluidos, se observó una edad media de 61,1 años con predominio del sexo masculino. La prevalencia de tabaquismo se disminuyó al 13,4% en la totalidad de la cohorte; el sedentarismo, la hipertensión y la obesidad son los factores de riesgo presentes más frecuentes, 57,69%, 67,3% y 37,5%, respectivamente. La indicación de estatinas es significativamente mayor ($p < 0,05$) en prevención secundaria (68%), pero sólo el 21% con las dosis recomendadas, mientras que en prevención primaria se muestra baja tasa de indicación de estatinas (28%) y gran porcentaje de los tratados se realiza con dosis inadecuadas.

Conclusión. Gran parte de la población con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares no presenta las medidas recomendadas para prevenirlos mismos, siendo significativamente menor en prevención primaria.

Palabras clave: estatinas, factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular disease is the leading cause of death and disability. The new guidelines published by AHA and ACC (ATP 4) aim to reduce the incidence by indicating fixed doses of statins and control of risk factors. This paper attempts to describe the application of the new recommendations and control of risk factors.

Materials and methods. An observational cross-sectional study, where a cohort of 396 patients were evaluated over a period of 90 days, classifying them according to the groups that would benefit according to the ATP 4 with the use of statins and the prevalence of risk factors and their control.

Results. A total of 104 patients included, mean age 61.1 years with male predominance was observed. Smoking prevalence decreased to 13.4% in the entire cohort; sedentary lifestyle, hypertension and obesity are risk factors frequently present 57.69%, 67.3% and 37.5% respectively. The use of statins is significantly higher ($p < 0.05$) in high (68%) prevention, but only 21% with recommended doses, while low rate of primary prevention indication of statins (28%) shown and a large percentage of treaties is done with inadequate dose.

Conclusion. Much of the population at high risk for cardiovascular events has not recommended measures to prevent them being significantly lower in primary prevention.

Keywords: hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, risk factors, cardiovascular diseases.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):046-049 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y discapacidad en el mundo y nuestro país. La prevención primaria es fundamental para disminuir su incidencia mediante el control de los factores de riesgo modificables: obesidad, sedentarismo, tabaquismo, control de tensión arterial y dislipemias. Para poder cumplir con este último objetivo, se publicaron en 2013 las guías de prevención cardiovascular por parte de la ACC y AHA, más conocida como ATP 4 (*Adult Treatment Panel 4*)¹. A diferencia de las guías previas publicadas (ATP 3)², el ATP 4 enfatiza los cambios en el estilo de vida como

un componente crítico en la prevención cardiovascular (CV) y recomienda la reducción porcentual de niveles de colesterol LDL, con dosis fijas de estatinas, a 4 grupos de riesgo CV definidos: pacientes con enfermedad cardiovascular establecida [infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad vascular periférica]; pacientes con valores de colesterol LDL mayor de 190, diabéticos (DBT) tipo 1 o 2 y pacientes con riesgo cardiovascular mayor a 7,5% a los 10 años calculado con el *score* de riesgo publicado en las guías mencionadas (ASCVD *risk score*)².

El objetivo principal del siguiente trabajo es describir la aplicación de las recomendaciones de las últimas guías publicadas (ATP 4) en una cohorte del Hospital Aeronáutico Córdoba (HACba), determinando la prevalencia de factores de riesgo en ella como objetivo secundario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó este estudio de forma descriptiva simple (observacional de corte transversal) en el HACba. Se reclutaron pacientes que concurrían al laboratorio de pruebas ergométricas solicitadas por diversos motivos, desde el 30 de marzo a 30 de junio del año 2014. Mediante interrogatorio se obtuvo información de antecedentes personales. Los parámetros antropométricos directos eva-

1. Residente de Cardiología.

2. Jefe de Residentes.

3. Jefe del Servicio de Cardiología.

Hospital Aeronáutico Córdoba. Córdoba, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** José Hugo Daniel Correa | Avenida Colón 479, X5000EPE Córdoba, Rep. Argentina | jhdaniel_c@hotmail.com

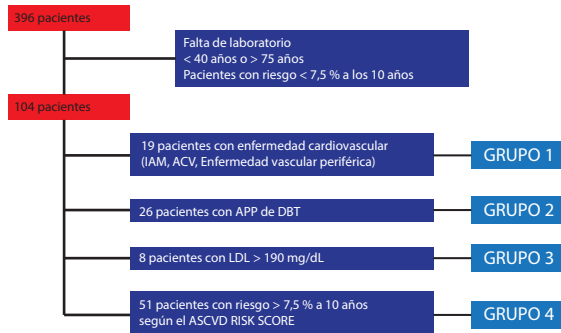


Figura 1. Flujograma de decisión del enrolamiento y asignación de grupos de los pacientes incluidos en el presente trabajo.

luados fueron: presión arterial, frecuencia cardíaca, perímetro de cintura (mediante cinta milimetrada, a la altura del ombligo), peso y talla (en balanza con altímetro) y cálculo de Índice de masa corporal (IMC). Se recopilaron los datos de análisis clínicos en el laboratorio central del HACba incluyendo: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, trigliceridemia, glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA1c).

De un total de 396 pacientes reclutados, solo se incluyeron en el estudio 104 pacientes. Se excluyeron pacientes por: falta de laboratorio, edad <40 años o >75 años y pacientes con riesgo <7,5% a los 10 años según el calculador ASCVD risk score.

Los pacientes incluidos se dividieron en los 4 grupos en los cuales según el ATP 4 está indicado el tratamiento farmacológico con estatinas (alta intensidad: atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg; moderada intensidad: atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg; baja intensidad: simvastatina 10 mg) (Figura 1). A su vez, se clasificaron los mismos según antecedentes de enfermedad cardiovascular (IM previo, necesidad de revascularización mediante angioplastia o cirugía de bypass aortocoronaria o enfermedad vascular periférica) en prevención secundaria o primaria.

Las variables continuas fueron descriptas con promedios y desviación estándar y las variables categóricas con porcentajes.

RESULTADOS

Las características de la población total y de cada grupo en particular se pueden observar en la **Tabla 1**. Se observó una edad media de 61,1 años, con predominio del sexo masculino y una prevalencia del 37,5% de obesidad definida como IMC >30 kg/m². La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la muestra es de 67,3%. En total, 19 pacientes presentaron eventos cardiovasculares (17 por IM y 2 con enfermedad aterosclerótica en arterias carótidas). En nuestra población, 29 pacientes presentaron DBT (tipos 1 y 2), observando en este grupo gran prevalencia de obesidad (62,96%) y niveles elevados de glucemia en ayunas comparado con el resto de los grupos. Del total de estos pacientes, solo 3 mostraron un control óptimo reflejado en niveles de HbA1c inferiores a 7%. Se observó gran número de pacientes con cesación tabá-

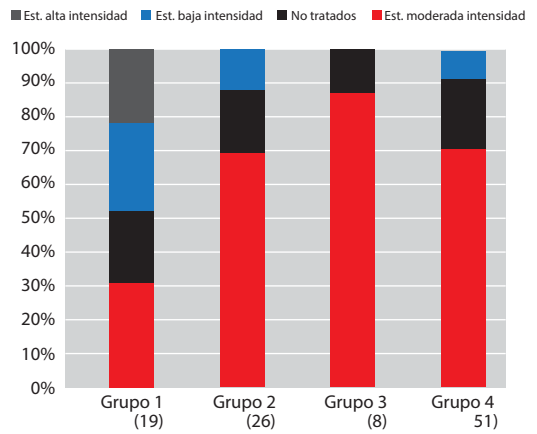


Figura 2. Indicación de estatinas e intensidad del tratamiento discriminado según los grupos clasificados. Grupo 1: pacientes con enfermedad CV, Grupo 2: pacientes con DBT, Grupo 3: pacientes con colesterol LDL >190 mg% y Grupo 4: pacientes con riesgo CV >7,5% a los 10 años.

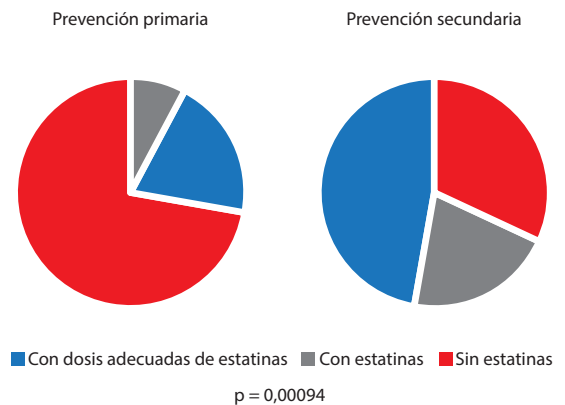


Figura 3. Diferencia de tratamiento con estatinas según prevención primaria vs. prevención secundaria de enfermedad cardiovascular.

quica, aunque 13,4% presentan tabaquismo activo al momento del reclutamiento. Cerca del 60% de los pacientes manifestó no realizar actividad física habitual.

Del total de la cohorte, sólo el 36% de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con estatinas. Las estatinas indicadas fueron: atorvastatina (57%), rosuvastatina (35%) y simvastatina (8%). Sólo el 11% de los pacientes medicados con estatinas las recibió en alta intensidad, el 32% en moderada intensidad y la mayoría de ellos (57%) las recibió en baja intensidad de tratamiento. El modo de indicación discriminado según los 4 grupos se observa en la **Figura 2**. El tratamiento con estatinas es significativamente mayor en prevención secundaria con respecto a prevención primaria, pero en la mayoría de los casos con dosis inferiores a las recomendadas por ATP 4 (p<0,05) (**Figura 3**).

DISCUSIÓN

En nuestra muestra observamos una baja indicación de estatinas, siendo esto más marcado en población con indicación de realizar prevención primaria. Por otra parte, un gran porcentaje de los in-

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo en el total de la cohorte y discriminado según los grupos clasificados. Grupo 1: pacientes con enfermedad CV, Grupo 2: pacientes con DBT, Grupo 3: pacientes con colesterol LDL >190 mg% y Grupo 4: pacientes con riesgo CV>7,5% a los 10 años.

	Total (104)	Grupo 1 (19)	Grupo 2 (26)	Grupo 3 (8)	Grupo 4 (51)
Edad (años)	61,1±9,4	63,1±11,9	61,66±10,98	57,3±9,3	60,8±7,42
Sexo masculino % (n)	65% (61)	78,9% (15)	51,85% (14)	62,5 (5)	68% (34)
IMC (kg/m ²)	29,3±9,4	29,1±3,4	32,68±5,51	26,7±2,7	27,9±4,3
Enf CV % (n)	17,4% (19)	100% (19)	0	0	0
CT (mg/dl)	197,05±47,66	157,55±37,2	193,44±42,21	272,75±39,18	202,63±40,48
HDL (mg/dl)	43,03±11,03	39,66±12,25	42,25±11,24	44,5±3,16	44,31±11,94
LDL (mg/dl)	124,14±42,38	88,06±26,41	119,08±40,17	207±10,87	126,45±32,81
No-HDL (mg/dl)	152,53±48,29	111,68±41,57	151,19±43,88	228,25±39,87	158,31±39,1
LDL >190 (mg/dl) % (n)	7,69 (8)	0	0	100% (8)	0
HTA % (n)	67,3% (70)	84,21% (16)	77,77% (21)	37,5% (3)	60,78% (31)
PAS (mmHg)	132,93±16,91	132,1±17,81	135±16,92	127,5±21,21	133,33±16,17
DBT % (n)	27,88% (29)	15,78% (3)	100% (27)	0	0
Glucemia (mg/dl)	112,63±23,69	113±25,57	134,93±25,58	104,75±10,66	102,78±14,88
Obesidad % (n)	37,5% (39)	42,1 (8)	62,96% (17)	12,5% (1)	25,49% (13)
Tabaquista % (n)	13,46% (14)	15,78% (3)	11,5% (3)	0	15,68% (8)
Extabaquista % (n)	60,57% (63)	63,15% (12)	76,92% (20)	50% (4)	52,94% (27)
Sedentarismo % (n)	57,69% (60)	63,15% (12)	73,07% (19)	37,5% (3)	50,98% (26)

DBT: diabetes. HTA: hipertensión arterial. PAS: presión arterial sistólica. LDL: colesterol LDL; HDL: colesterol HDL. CT: colesterol total. Enf CV: enfermedad cardiovascular. IMC: índice de masa corporal.

dividuos tratados se encontraban recibiendo dosis menores a las recomendadas actualmente. Este fenómeno podría deberse al hecho de que el ATP 4 ha aumentado la indicación de tratamiento farmacológico respecto a las recomendaciones previas –ATP 3–, sobre todo con un aumento de indicación en pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular³.

En prevención secundaria, hay una mayor indicación de estatinas, pero solo el 21% con las dosis recomendadas por el ATP 4 (alta intensidad) observando en el mismo grupo niveles de colesterol total, colesterol LDL y colesterol no HDL, menores con respecto a los demás grupos. Este hecho puede deberse a la mayor indicación de estatinas. Del mismo modo, las dosis utilizadas en prevención primaria también fueron menores que las recomendadas. Este fenómeno podría estar influenciado por las recomendaciones previas en el manejo de la dislipemia (ATP 3), cuyo objetivo terapéutico eran niveles de colesterol específicos y no dosis de estatinas definidas.

En el análisis de los factores de riesgo modificables, se encontraron diversos resultados. La prevalencia de tabaquismo en nuestra cohorte es del 13,4%, siendo menor que en estudios de nuestro país en donde la prevalencia global observada en adultos oscila entre 28 y 41%⁴. La HTA, la obesidad y el sedentarismo son los factores de riesgo presentes más observados.

La HTA es altamente prevalente en la población estudiada (67,3%). Esta es significativamente menor en el Grupo 3 (37%), los cuales presentan una edad media menor que el resto de la población, pero siendo levemente mayor, comparada a la prevalencia obtenida en estudios previos en Argentina como el estudio CARMELA (29%)⁵. A pesar de ello, la presión arterial sistólica en promedio fue de 132,93±16,91 mmHg, mostrando control óptimo en la mayor parte la población estudiada.

La obesidad está presente en el 37,5%, significativamente mayor al observado en encuestas realizadas por la Sociedad Argentina de Cardiología, reflejando el aumento de este factor en la población en general, seguramente influenciado por sedentarismo presente en gran parte de la cohorte⁶.

Los pacientes diabéticos representan el 29% de la muestra, muy por encima de la prevalencia según las encuestas del Ministerio de Salud de la Nación (6%), con un pobre control metabólico: solo el 11,34% de ellos tienen HbA1c inferior a 7%. Este valor refleja que en los pacientes con alto riesgo CV, la prevalencia de DBT es mayor que en la población general^{7,8}.

Es de destacar la gran asociación de los distintos factores de riesgo y su asociación bajo la forma del síndrome metabólico (HTA, obesidad, sedentarismo, dislipemia e hiperglucemia), siendo éste un importante objetivo terapéutico para disminuir el riesgo cardiovascular mediante las medidas higiénico dietéticas y farmacológicas apropiadas.

CONCLUSIÓN

Gran parte de la población con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares no presenta medidas recomendadas por el ATP 4 para prevenir estas complicaciones. La indicación de estatinas en los grupos que conforman el espectro de prevención primaria de eventos cardiovasculares es significativamente menor en comparación con prevención secundaria. Con este estudio demostramos que la prevención primaria no recibe la importancia que debería y la mayor indicación de estatinas se da luego de haber presentado eventos cardiovasculares. Debemos preguntarnos e investigar qué factores influyen en la baja prescripción de estatinas y control de factores de riesgo para prevención primaria y en base a ellos poder generar estrategias que la mejoren para, de esa forma, disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S1-S45.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
3. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. *N Engl J Med* 2014; 370:1422-31.
4. Tambussi A, Schoj V, Perel P, Zabert G, Ortiz Z. Revisión sistemática de estudios de prevalencia de tabaquismo en Argentina: Su utilidad para la Vigilancia. Programa VIGIA, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
5. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens* 2010;28:24-34.
6. Prevalencia de los factores de riesgo coronario en una muestra de la población argentina. Estudio REDIFA (Relevamiento de los Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología de los factores de riesgo coronario). Área de investigación de la SAC, consejo de epidemiología y prevención cardiovascular de la SAC, área del interior de la SAC, Fundación Cardiológica Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 300-311.
7. Abate N, Arslanian S, Avogaro A, Basu A, Buse J, Caprio S, et al. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* 2015;38(1):S1-S2.
8. De Luca, M. J. F., Esandi M. E., Chapman, E. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 2. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

¿HIPERTENSIÓN PULMONAR DE GRUPO 1 O GRUPO 2? COMUNICACIÓN INTERAURICULAR Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA ISQUÉMICO-NECRÓTICA: ¿QUÉ HACER?

GROUP 1 OR GROUP 2 PULMONARY HYPERTENSION? ATRIAL SEPTAL DEFECT AND ISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHY

ANDREA TUFO PEREYRA¹, DIEGO CABRERA ARGAÑA¹, JUAN FRANCISCO RESSIA¹, AGUSTINA GELORMINI¹, LUCIANA PENAS², GISELE GAINZA¹, SIMÓN SALZBERG³, NICOLÁS ATAMAÑUK⁴

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una patología heterogénea en la cual convergen muchos estados patológicos incluyendo enfermedades pulmonares, enfermedades sistémicas, alteraciones de los vasos sanguíneos de la circulación pulmonar y, como si esto fuera poco, es un importante determinante de morbimortalidad en los estadios finales de la miocardiopatía dilatada de cualquier etiología. Informamos el caso de un paciente con antecedentes de comunicación interauricular tipo seno venoso y miocardiopatía dilatada isquémico-necrótica que consulta por signos de insuficiencia cardíaca reagudizada. Se realizaron ecocardiograma y coronariografía y se midieron presiones y saturación de forma invasiva por cateterismo derecho, determinándose el diagnóstico de hipertensión pulmonar severa. Se realizó balance hídrico negativo, se suspendieron los inhibidores de la endotelina y se volvieron a medir presiones y saturación por cateterismo derecho, presentando respuesta favorable al tratamiento instaurado. Se revisará la importancia de la determinación del mecanismo de la hipertensión pulmonar para la interpretación y el tratamiento del paciente.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, cardiopatías congénitas, comunicación interauricular, miocardiopatía dilatada.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a heterogeneous disease in which many diseases converge, including lung diseases, systemic diseases, disorders of vessels of pulmonary circulation and, as if this was not enough, it is an important determinant of morbidity and mortality in the final stages of dilated cardiomyopathy by any cause. We report a patient with a history of atrial septal defect of the Sinus venosus type and ischemic dilated cardiomyopathy who came to the hospital with signs of heart failure. Echocardiography and coronary angiography were performed and pressures were measured by right heart catheterization, determining the diagnosis of severe pulmonary hypertension. Negative water balance was performed, endothelin inhibitors were suspended and right heart pressures were measured again, showing a favorable response to treatment. We review the importance of determining the mechanism of pulmonary hypertension for interpretation and patient management.

Keywords: pulmonary hypertension, congenital heart defects, atrial septal defects, dilated cardiomyopathies.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):050-053 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una patología multifactorial y heterogénea en la cual convergen muchas entidades incluyendo enfermedades sistémicas, pulmonares, alteraciones de los vasos sanguíneos de la circulación pulmonar y, como si esto fuera poco, es un importante determinante de morbimortalidad en los estadios finales de la miocardiopatía dilatada de cualquier etiología¹. Esto la convierte en una patología difícil de manejar, en la cual es de crucial importancia identificar el mecanismo predominante.

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 51 años, con antecedentes de comunicación interauricular (CIA) tipo seno venoso no resuelta, extabaquista, dislipémico con infarto agudo de miocardio (IAM) anterior no reperfundido un año previo a la consulta, con fibrilación auricular (FA) crónica paroxística bajo tratamiento anticoagulante y miocardiopatía dilatada con función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI) severamente disminuida y múltiples internaciones por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Medicado con warfarina, aspirina, carvedilol, diuréticos de asa a altas dosis, espironolactona 50 mg por día, atorvastatina, sildenafil 75 mg/día y bosentán 125 mg/12 hs. Presenta como antecedente inmediato la realización de cinecoronariografía (CCG) con intención de revascularización de arteria coronaria derecha, luego de la cual no se realiza angioplastia por cuestiones técnicas (**Figura 1**).

Consulta a guardia por aumento del perímetro abdominal y ascenso de 2,5 kg de peso asociado a disnea en clase funcional NYHA II de 5 días de evolución. A su ingreso se presentaba normotenso, con frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto, primer ruido cardíaco presente, segundo ruido desdoblado con soplo sistólico 2/6 en foco pulmonar sin irradiación y 3/6 en foco tricuspídeo. Presentaba signos de ICC a predominio derecho con ingurgitación yugular 3/3 sin colapso

1. Residente de Cardiología.

2. Jefa de Residentes de Cardiología.

3. Jefe del servicio de Cardiología.

4. Cardiólogo Staff. Hospital Juan A. Fernández. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Andrea Tufo Pereyra | Pacheco 2911, CP 1431 CABA, Rep. Argentina. | avtufopereyra@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/12/2015 | Aceptado: 31/12/2015

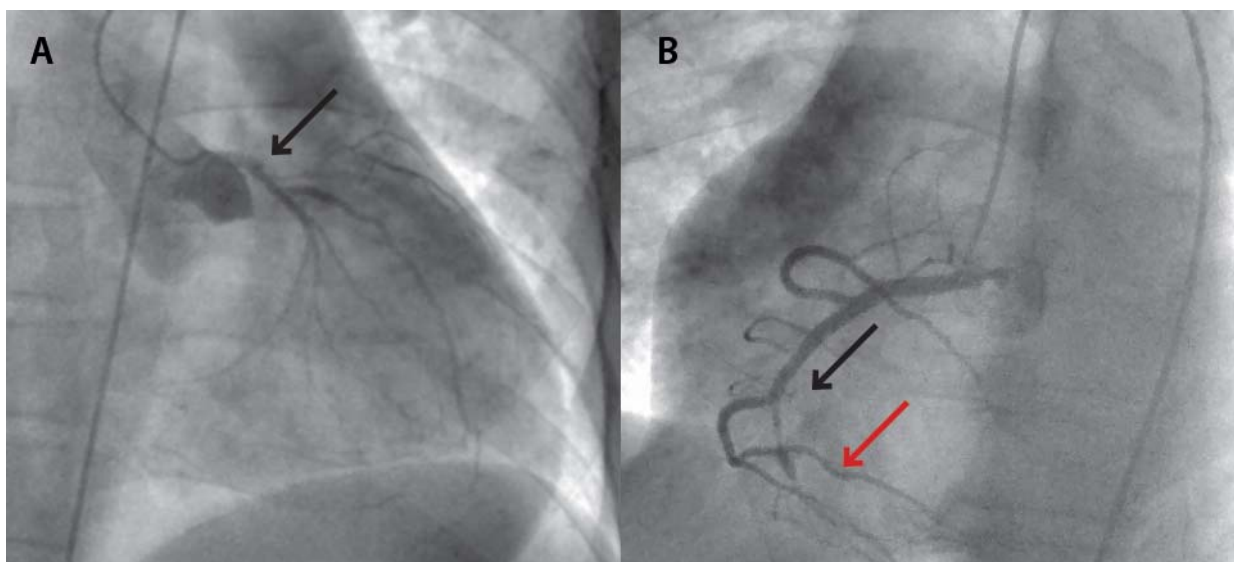


Figura 1. A. CCG con arteria descendente anterior ocluida en su segmento proximal (flecha) con circulación colateral homo coronariana. Arteria circunfleja poco desarrollada, sin lesiones significativas, da origen a latero-ventricular sin lesiones significativas. B. CCG con coronaria derecha dominante, de buen desarrollo, con lesiones severas en su tercio medio (flecha negra) y oclusión distal (flecha roja) que se llena por circulación colateral homo- y heterocoronariana.

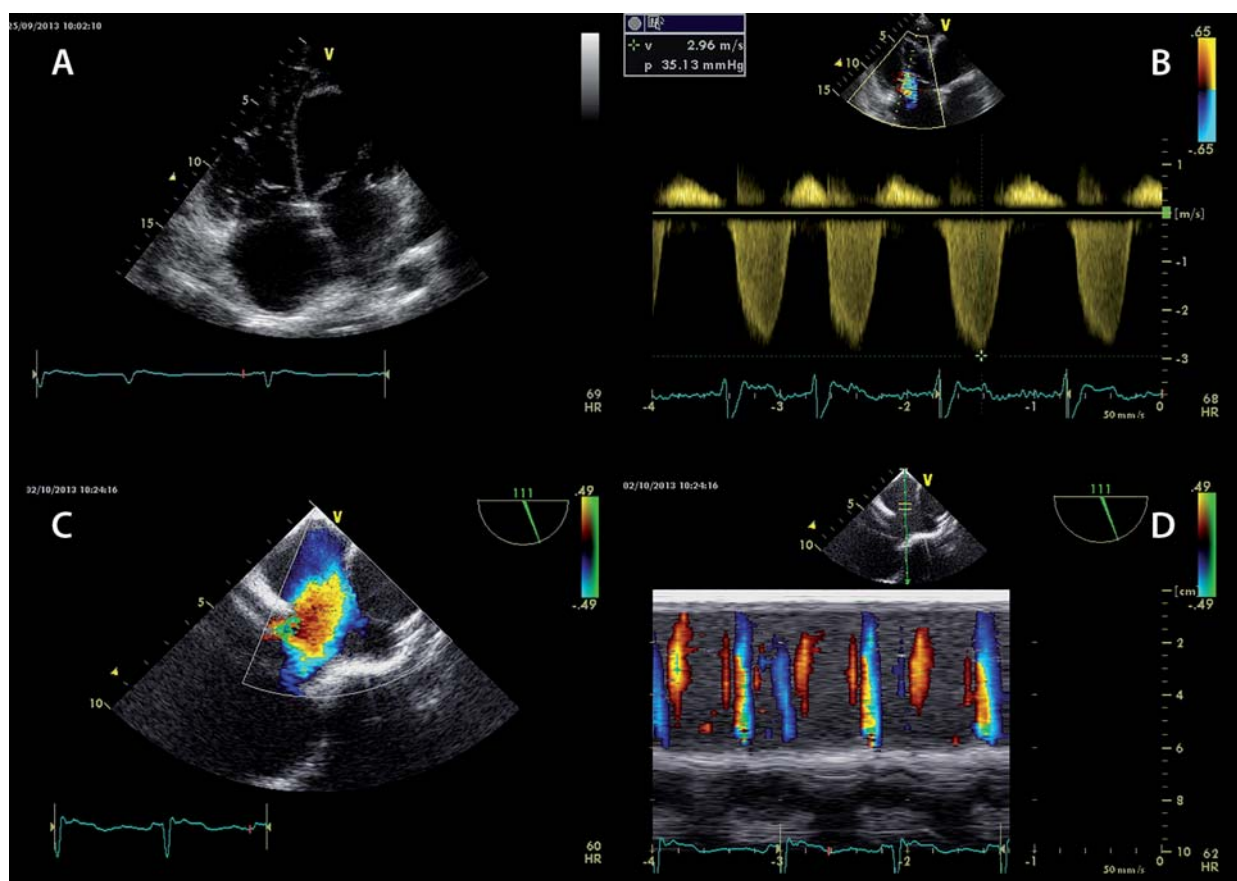


Figura 2. Ecocardiograma Doppler color transtorácico: A. Imagen de vista apical de cuatro cámaras evidenciando la dilatación de las cuatro cavidades cardíacas. B. En la misma vista, gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha de 35 mmHg. Ecocardiograma transesofágico: C. Solución de continuidad en septum interauricular de tipo seno venoso con flujo Doppler color predominante de derecha a izquierda. D. Modo M color en el que se visualiza flujo predominante de derecha a izquierda.

inspiratorio, hepatomegalia, ascitis y edemas en miembros inferiores. Se auscultaron rales crepitantes en ambas bases pulmonares. Peso al ingreso: 70,100 kg. Electrocardiograma con ritmo de aleteo auricular

con pasaje variable 2:1, 3:1, bloqueo completo de rama derecha con Q patológicas de V1 a V4. Radiografía de tórax con aumento del índice cardiotorácico de configuración biventricular con un segundo arco iz-

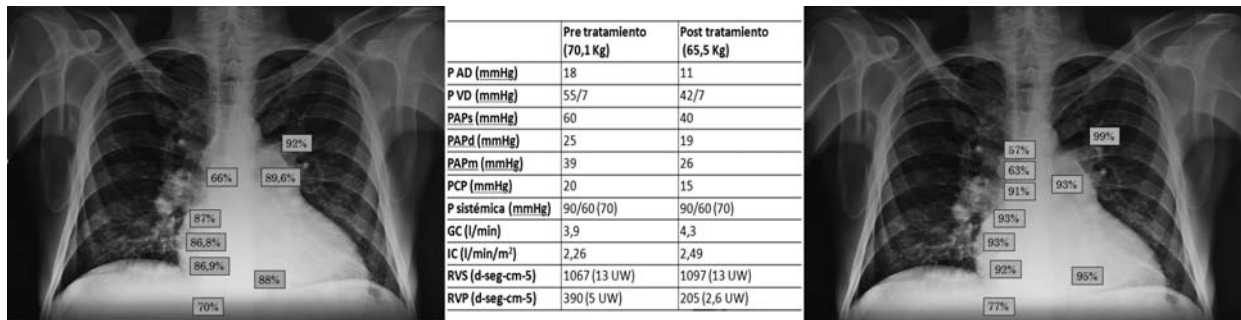


Figura 3. Comparación de cateterismos derechos pre y postratamiento diurético. Se evidencia disminución de las presiones derechas con aumento del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares pulmonares, sin cambios en las presiones y resistencias sistémicas. En lo que respecta a la saturación de oxígeno, se observa un resalto oximétrico a nivel de aurícula derecha alta tanto previo al tratamiento como posterior a él, pero que en este último el resalto es mayor, evidenciando un mayor flujo de izquierda a derecha con un aumento del QP:QS. PAD: presión en aurícula derecha. PVD: presión en ventrículo derecho. PAPS: presión sistólica en la arteria pulmonar. PAPd: presión diastólica en la arteria pulmonar. PAPm: presión media en la arteria pulmonar. PCP: presión de enclavamiento pulmonar. P sistémica: presión sistémica. GC: gasto cardíaco. IC: índice cardíaco. RVS: resistencias vasculares sistémicas. RVP: resistencias vasculares pulmonares.

quiero convexo y signos de agrandamiento de aurícula izquierda con tercer arco derecho presente y patrón de normoflujo pulmonar. Se solicita NT-proBNP el cual resulta elevado con valor de 7524 pg/ml; el resto del laboratorio no presentó particularidades. Se interpreta como ICC a predominio derecho descompensada por sobrecarga hídrica luego del procedimiento realizado cinco días antes de la consulta y se interna en sala de Cardiología para realizar balance hídrico negativo.

Se realizan ecocardiograma-Doppler transtorácico y transesofágico que informan CIA tipo seno venoso de 18 mm, con pasaje de flujo bidireccional predominante de derecha a izquierda. Cavidades izquierdas y derechas de tamaño aumentado, septum adelgazado, asincrónico, akinesia anterior, septal y apical, hipokinesia inferior. FSVI severamente disminuida con fracción de eyección de 16%, función sistólica del ventrículo derecho disminuida. Flujograma mitral monofásico, restrictivo, insuficiencia tricuspídea severa, presión sistólica en la arteria pulmonar estimada de 55 mmHg (**Figura 2**).

Se realiza cateterismo derecho que evidencia presiones derechas aumentadas, índice cardíaco de 2,26 ml/min/m², resalto oximétrico en aurícula derecha alta con cortocircuito de izquierda a derecha y flujo pulmonar (QP):Flujo sistémico (QS) 2,7:1 (**Figura 3**).

Al encontrarse el paciente en "peso seco", se discute la conducta a seguir teniendo en cuenta la probabilidad de éxito del cierre de la CIA, la factibilidad de la revascularización coronaria y la tasa de éxito del trasplante cardio-bipulmonar. Se decide en conjunto optimizar el tratamiento agregando diuréticos de asa y aumentando los antagonistas de la aldosterona, jerarquizando el componente "pasivo" de la HP. Luego de dicha conducta se vuelven a medir presiones derechas por cateterismo, evidenciándose una franca disminución de las mismas y de las resistencias pulmonares, con un aumento concomitante del gasto cardíaco.

DISCUSIÓN

Como lo indican las guías de hipertensión pulmonar, desde la clasificación en 5 tipos consensuada en Dana Point en 1998 has-

ta la más actual llevada a cabo en Niza en 2013, cuando la HP es de grupo 1 (incluyendo a las cardiopatías congénitas), el tratamiento adecuado es la vasodilatación pulmonar, dado el mecanismo subyacente². Cuando se trata de HP secundaria a disfunción del ventrículo izquierdo, ya sea con fracción de eyección reducida o preservada (HP grupo 2), su tratamiento se basa en mantener al paciente sin sobrecarga hídrica y tratar la enfermedad cardíaca de base¹.

Aunque escasa, hay evidencia que demuestra que algunos vasodilatadores pulmonares, como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, podrían tener un rol en la mejoría de parámetros hemodinámicos y en la capacidad de ejercicio, traduciéndose en un alivio sintomático y una mejor calidad de vida pero sin disminución en la mortalidad^{1,4-6}. En cambio, los antagonistas de la endotelina no están recomendados en este grupo de pacientes^{3,7}.

El paciente presentado ha mostrado una disminución de la presión de enclavamiento pulmonar (PCP), con el consiguiente descenso del gradiente de presión diastólica (<7 mmHg) y, con ello, de las resistencias pulmonares (RVP) incluso luego de suspendidos los inhibidores de la endotelina. Por esto se interpreta un importante papel del componente poscapilar de su HP que, al disminuir la presión de fin de diástole izquierda y así las resistencias vasculares pulmonares, mejora su pronóstico y lo convierten en candidato al trasplante cardíaco⁸.

CONCLUSIONES

Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de interpretar el mecanismo subyacente de la HP en los pacientes con HP "mixta". El mantenimiento del peso seco en pacientes con un importante componente "pasivo" de la HP puede mejorar los parámetros hemodinámicos y la calidad de vida, e incluso modificar el pronóstico, tal como sucedió en el caso presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vachery JL, Adir Y, Barberá JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *JACC* 2013;62(25):D100-8.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013;62(25):D34-41.
3. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* 2013; 62(25):D60-72.
4. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M and Guazzi M. Long term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *JACC* 2007;50(22):2136-44.
5. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effects of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1436-1440.
6. Xiaoging W, Yang TZhou Q, Li S and Huang L. Additional use of a phosphodiesterase-5 in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Failure* 2014. 16:444-53.
7. Anand I, McMurray J, Cohn J, Notter T, Quitzau K, Ruschitzka F et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EARTH trial. *Lancet* 2004;364:347-54.
8. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachlery JL, Barberá JA et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1464.e1-e58.

VENA CAVA SUPERIOR IZQUIERDA PERSISTENTE; UNA ANOMALÍA INFRECUENTE CON CRECIENTE TRASCENDENCIA CLÍNICA

PERSISTENT LEFT SUPERIOR VENA CAVA: AN INFREQUENT ANOMALY WITH INCREASING CLINICAL SIGNIFICANCE

SEBASTIÁN GARCÍA ZAMORA¹, MARÍA PAZ GARCÍA KOSINSKI², VALERIA BARONE³, LORENA ROJAS¹, RODRIGO GONZÁLEZ TORANZO⁴, CLAUDIO DOMÍNGUEZ⁵, PABLO MARTÍN PEREYRA⁶, SARA BERENSZTEIN⁷

RESUMEN

Dentro de las cardiopatías congénitas, las alteraciones de las venas torácicas son un subgrupo infrecuente, habitualmente asociadas a otras malformaciones cardíacas. Como ocurre con otros trastornos, su forma de manifestarse depende de la gravedad de la anomalía, llegando en ocasiones a transcurrir inadvertidas durante años.

Presentamos el caso de un paciente añoso con una vena cava superior izquierda persistente, cuyo diagnóstico fue fortuito a partir de un dispositivo de estimulación cardíaca. Revisamos esta anomalía, y analizamos su trascendencia en vistas a la mayor utilización de accesos venosos centrales con diferentes objetivos.

Palabras clave: vena cava superior, síndrome, cardiopatías congénitas, accesos venosos centrales.

ABSTRACT

Within congenital heart diseases, the alterations in thoracic veins are an infrequent subset; usually associated to other heart defects. As it happens with other disorders, its manifestations depend on the severity of the anomaly, on occasions going unnoticed for years.

We present the case of an elderly patient with persistent left superior vena cava, the diagnosis of which was random, from a cardiac pacing device. We reviewed this anomaly, and analyzed its significance taking into account a greater use of the central venous accesses with different goals.

Keywords: superior vena cava, Syndrome, congenital heart defect, Central Venous Catheters.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):054-057 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de las venas torácicas son infrecuentes, variando su incidencia respecto de la complejidad de los trastornos, y si éstos son aislados o se encuentran asociados a otras alteraciones^{1,2}. Así, se estima que la persistencia de una vena cava superior izquierda (VCSI) puede encontrarse en hasta 0,5% de la población general y en alrededor de 4% de pacientes con car-

diopatías congénitas, siendo los trastornos más frecuentemente asociados los defectos en el tabique interauricular y la coartación de aorta³.

La multiplicidad de trastornos es amplia. Varían desde formas indolentes que trascurren desapercibidas a lo largo de la vida de los

1. Residente de Cardiología.
2. Residente de Diagnóstico por Imágenes.
3. Jefe de Residentes de Cardiología.
4. Jefe de Residentes de Diagnóstico por Imágenes.
5. Jefe de Cardiología Clínica.
6. Médico de planta del Servicio de Diagnóstico por Imágenes.
7. Jefe de División Cardiología.

Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Sebastián García Zamora | Avenida Córdoba 2351, Piso 7, Sala 2. Cardiología. CP 1120 CABA, Rep. Argentina | s.gzamora@conarec.org

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/09/2015 | Aceptado: 28/11/2015



Figura 1. Radiografía de tórax digital frente portátil en decúbito dorsal: se observa generador de marcapasos unicameral a la derecha, próximo a la fosita de Mohnheim. Puede apreciarse como el cable del marcapasos discurre por el borde izquierdo de la silueta cardíaca, antes de alcanzar las cavidades derechas. Se observa asimismo, calcificación del anillo aórtico, velamiento de ambos senos costofrénicos con aumento del índice cardiotorácico. **Comentario:** se observan dos imágenes anulares densas a nivel de lóbulo superior derecho y paramediastinal superior izquierda de origen artificioso. El trayecto del cable de derecha a izquierda en el tercio superior del mediastino debe hacer sospechar la ausencia de vena cava superior derecha.

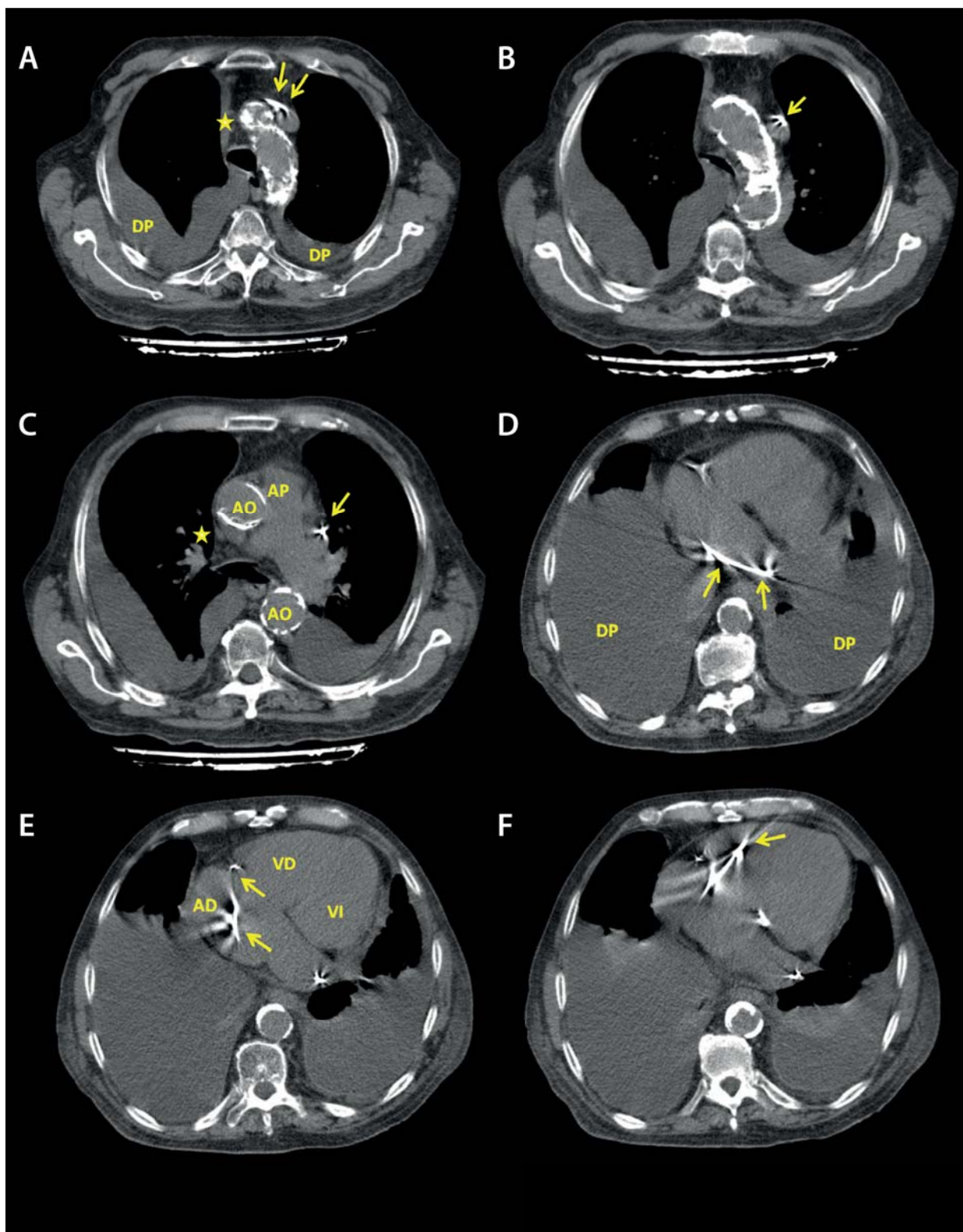


Figura 2. A. Corte axial (transversal) de TC de tórax a nivel del cayado aórtico: donde se observa marcada calcificación del arco aórtico, tanto en su porción ascendente como descendente. Puede apreciarse el cable del marcapasos que transcurre de derecha a izquierda, a través del tronco venoso braquiocefálico que presenta sentido contrario al habitual, por delante de la aorta ascendente (flechas), e ingresa en la vena cava superior izquierda. Se evidencia la ausencia de vena cava superior derecha (estrella). B. Vena cava superior izquierda persistente con cable de marcapasos en su interior; ausencia de vena cava superior derecha. C. Se observa artificio por cable de marcapaso a nivel paracardíaco izquierdo (flecha). Se visualiza ausencia de vena cava superior derecha (estrella). D. Se aprecia cómo el cable del marcapaso atraviesa de izquierda a derecha para alcanzar la aurícula derecha. E. cable de marcapasos a nivel de aurícula derecha (AD). F. Corte axial de TC de tórax en mediastino inferior: posición final del cable y electrodo del marcapasos, a nivel del ventrículo derecho (VD) y próximo a la punta del mismo. Probablemente debido a la alteración anatómica no fue posible posicionarlo en forma correcta, en la punta del ventrículo. Abreviaturas: DP: derrame pleural bilateral. AO: aorta. AP: arteria pulmonar. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo.

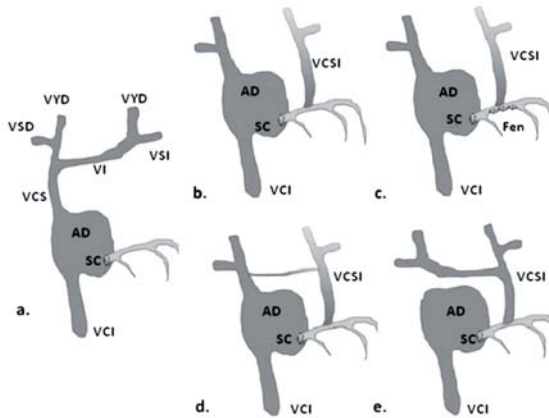


Figura 3. Esquema de las variantes más frecuentes de persistencia de vena cava superior izquierda. **A.** Drenaje venoso normal. **B.** VCSI persistente y sus tributarias drenando en el seno coronario. **C.** VCSI persistente drenando en la aurícula izquierda a través de un seno coronario fenestrado (unroofed). Esta alteración del seno coronario permite la mezcla de sangre venosa proveniente de la circulación sistémica con la sangre oxigenada que llega a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. **D.** VCSI persistente drenando en el seno coronario, comunicada con la vena cava superior derecha a través de la vena inominada. **E.** VCSI persistente drenando en el seno coronario, en ausencia de vena cava superior derecha. **Abreviaturas:** VCSI: vena cava superior izquierda. SC: seno coronario. Fen: fenestraciones. VI: vena inominada. VCI: vena cava inferior. VVI: vena yugular izquierda. VSI: vena subclavia izquierda. VCS: vena cava superior izquierda. AD: aurícula izquierda. VVD: vena yugular derecha. VSD: vena subclavia derecha. VCS: vena cava superior. Reproducido y adaptado con autorización de: Rizkallah J, et al. Referencia Nº 2.

individuos portadores de la malformación hasta casos dramáticos que ponen en peligro la vida de neonatos, como la presencia de una vena cava superior izquierda drenando en la aurícula izquierda en ausencia de seno coronario, o síndrome de Raghil⁴.

Presentamos el caso de un paciente añoso, con diagnóstico fortuito de persistencia de VCSI; a continuación se repasa someramente la patología y sus implicancias clínicas para la práctica cotidiana.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 99 años, extabaquista, diabético tipo II no insulino requiriente, hipertensión arterial e insuficiente cardíaco con función sistólica preservada, con historia de colocación de marcapasos unicameral 8 años previos por bloqueo auriculoventricular completo, en otro centro.

Ingresa a nuestra institución por cuadro de disnea progresiva hasta hacerse de reposo, refiriendo además sensación febril, no constatada. Debido a esto se realiza una radiografía de tórax frente, donde se observa derrame pleural bilateral, redistribución de flujo, generador de marcapasos a derecha, y cable del mismo adoptando un trayecto no habitual (**Figura 1**). A fin de descartar un proceso infeccioso a nivel pulmonar se realiza una tomografía de tórax (**Figura 2**), sin hallarse imágenes compatibles con dicha sospecha. Asimismo se confirma la presencia de una VCSI persistente, con ausencia de vena cava superior derecha.

Se interpreta el cuadro del paciente como insuficiencia cardíaca descompensada secundaria a transgresión alimenticia e incumplimiento de la medicación. Se adecua el tratamiento y el paciente presenta una respuesta favorable a ello; al cabo de seis días es externado, continuando seguimiento ambulatorio.

DISCUSIÓN

Si bien no queda claro cuál fue la primera referencia histórica respecto de la existencia de la VCSI persistente, la primera descripción minuciosa de esta anomalía es atribuida al cirujano inglés John Marshall a mediados del siglo XIX⁵. Ulteriormente, el conocimiento de esta malformación ha ido en aumento, especialmente con la mejoría de las técnicas de imágenes.

Embriológicamente la vena cava superior derecha se forma a partir de la porción caudal de la vena cardinal común derecha, y la vena cardinal común izquierda forma el seno coronario alrededor del día 50 de gestación⁶. Aproximadamente a la 10ª semana, la vena cardinal izquierda involucre hasta obliterarse. Cuando esto no sucede, queda conformada la vena cava superior izquierda, la cual drena en la aurícula derecha a través de la vena de Marshall (o vena oblicua de la aurícula izquierda) y el seno coronario. En estas circunstancias, pueden coexistir ambas venas cavas superiores (siendo ésta la malformación más frecuente del sistema venoso torácico) o encontrarse ausente la derecha. Esto último es sumamente infrecuente, estimándose en algunas publicaciones en 0,07% a 0,13% de los individuos con cardiopatías congénitas^{2,3}. Empero, también se ha postulado que la prevalencia de VCSI persistente podría ser mayor que la comunicada, especialmente la de trastornos simples en corazones sin cardiopatías, por su posibilidad de transcurrir asintomáticos durante toda la vida⁷. Como se enunció previamente, casi la mitad de los individuos con esta condición tienen al menos otra anomalía congénita cardíaca³. La mayoría de las series acuerdan que la asociación más frecuente sería con comunicación interauricular^{2,3,7}; otras anomalías frecuentes son comunicación interventricular, coartación de aorta, tetralogía de Fallot y trasposición de los grandes vasos. Respecto de las anomalías extracardíacas, la atresia esofágica es la más frecuentemente comunicada³.

La complejidad de la red venosa y, en última instancia, el sitio de drenaje de la sangre en la aurícula derecha o izquierda, determinará la presencia de hipoxemia y la severidad del trastorno. Así, el drenaje en un seno coronario normal o dilatado, y éste en la aurícula derecha, suele ser un trastorno benigno con mínima o nula repercusión clínica, como el caso que nos atañe. Por el contrario, el drenaje a nivel de la aurícula izquierda se encuentra asociado con mucha mayor frecuencia a otras cardiopatías congénitas.

La sospecha diagnóstica de esta anomalía aparece habitualmente luego de la colocación de un catéter venoso central, al observarse que el mismo transcurre por el borde izquierdo del mediastino. Ante este hallazgo deben plantearse como diagnósticos diferenciales la inserción del catéter en sitios que radiográficamente se superponen con la localización de la vena cava superior izquierda: arteria carótida o subclavia, mediastino, pleura o conducto torácico⁶. En caso de corroborar que el catéter o cable se encuentra correctamente insertado en un territorio venoso, la confirmación de la existencia de una vena cava superior izquierda puede hacerse con diversos métodos, como tomografía computada, resonancia nuclear magnética e incluso mediante ecocardiografía con contraste^{8,9}. Una técnica descrita para este fin consiste en la inyección de solución salina agitada en el miembro superior derecho, tras lo cual se observará la lle-

gada de burbujas a la aurícula derecha (siempre que exista también una vena cava superior derecha). Luego se realiza el mismo procedimiento desde el lado izquierdo, corroborando que las burbujas ingresan primero al seno coronario y luego lo hacen en la aurícula derecha¹⁰. De no existir una vena cava superior derecha, esto último ocurrirá ante la inyección de solución salina agitada en cualquiera de los miembros superiores.

Más desafiante que el diagnóstico suele resultar la inserción de dispositivos, temporarios o permanentes, que deban transcurrir por la aurícula derecha e introducirse en el ventrículo homolateral, o separarlo; tal es el caso de catéteres de la arteria pulmonar, marcapasos o desfibriladores¹¹⁻¹⁴. También puede resultar complejo realizar procedimientos quirúrgicos mayores a nivel torácico.

Respecto de la colocación de marcapasos, quizá el desafío más frecuente en la práctica cotidiana, diferentes grupos de trabajo han publicado sus técnicas para sortear esta complejidad, no existiendo hasta el momento un método adoptado universalmente.

En cuanto a las implicancias clínicas de esta anomalía, las comunicaciones derecha-izquierda favorecen la ocurrencia de embolias paradójicas cuando la VCSI drena en la aurícula izquierda, y/o está asociada a otras malformaciones. Suelen acontecer luego de instrumentaciones, como implante de dispositivos, o simplemente tras la infusión de soluciones a través de los miembros superiores. También se han

comunicado casos de arritmias, especialmente supraventriculares, en relación con la instrumentación de la vena persistente^{1,3,9}.

Si bien la baja prevalencia de esta anomalía genera limitaciones a la hora de generalizar ciertas prácticas, suele postularse que la indicación de intervención en esta patología debería considerarse casi exclusivamente cuando la VCSI drena en la aurícula izquierda, lo cual genera un *shunt* (derivación) de sangre importante entre el circuito pulmonar y el sistémico^{1-3,6,9}. En años recientes se han comunicado casos aislados de cierre en forma percutánea, lo cual probablemente resultará en una alternativa terapéutica en años venideros¹⁵.

CONCLUSIÓN

La presencia de una vena cava superior izquierda persistente, asociada o no a una vena cava superior derecha, es un trastorno infrecuente aunque, posiblemente, subdiagnosticado. Con la generalización del empleo de accesos venosos centrales y la mejora en los métodos de imágenes es dable suponer que este hallazgo aumentará en los próximos años.

El conocimiento de esta anomalía resulta de gran trascendencia, tanto para interpretar correctamente los hallazgos radiológicos, como también a la hora de realizar procedimientos involucrando las venas de la región superior del tórax.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tak T, Crouch E, Drake GB. Persistent left superior vena cava: incidence, significance and clinical correlates. *Int J Cardiol.* 2002;82(1):91-3.
2. Rizkallah J, Burgess J, Kuriachan V. Absent right and persistent left superior vena cava: troubleshooting during a challenging pacemaker implant: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:462.
3. Restrepo G, Trespalacios E, Ahumada S, Toroc N. Vena cava superior izquierda persistente. *Rev Colomb Cardiol.* 2014;21(2):115-118.
4. Pérez-Caballero R, Plata Izquierdo B, Gil-Jaurena JM. Raghil Syndrome. *Surgical Treatment.* *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):71.
5. Marshall J. On the development of the great anterior veins in man and mammalia; including an account of certain remnants of foetal structure found in the adult, a comparative view of these great veins in the different mammalia, and an analysis of their occasional peculiarities in the human subject. *Phil Trans R Soc Lond.* 1850;140:133-70.
6. Konvicka JJ, Villamaria FJ. Images in anesthesia: anesthetic implications of persistent left superior vena cava. *Can J Anaesth.* 2005;52(8):805.
7. Muñoz Castellanos L, Kuri Nivon M, Zapata Carreón R, Salinas Sánchez H. Vena cava superior izquierda y anomalías con que se asocia. *Arch Cardiol Mex.* 2003;73(3):175-84.
8. Kowalski M, Maynard R, Ananthasubramaniam K. Imaging of persistent left sided superior vena cava with echocardiography and multi-slice computed tomography: implications for daily practice. *Cardiol J.* 2011;18(3):332-6.
9. Goyal SK, Punnam SR, Verma G, Ruberg FL. Persistent left superior vena cava: a case report and review of literature. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:50.
10. Erdogan O, Aksu F, Birsin A. Demonstration of a persistent left superior vena cava by transthoracic echocardiography using agitated saline injection. *Can J Cardiol.* 2007;23(9):744.
11. Mora G. A novel method of placing right ventricular leads in patients with persistent left superior vena cava using a conventional j stylet. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2014; 12;14(2):65-74.
12. Nobre Menezes M, Bernardes A, de Sousa J, Marques P. Implantation of a cardiac resynchronization therapy defibrillator through a persistent left superior vena cava. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(4):297-8.
13. Lacuey G, Ureña M, Martínez Basterra J, Basterra N. Vena cava superior izquierda persistente. Implicaciones en la cateterización venosa central. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2009;32(1):103-106.
14. Povoski SP, Khabiri H. Persistent left superior vena cava: review of the literature, clinical implications, and relevance of alterations in thoracic central venous anatomy as pertaining to the general principles of central venous access device placement and venography in cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2011;9:173.
15. Tampere L, Paranon S, Séguéla PE. Percutaneous closure of a left superior vena cava draining directly into the left atrium in a child. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(1):53-5.

MASA AÓRTICA Y SÍNDROME FEBRIL

FEBRILE SYNDROME AND AORTIC MASS

JUAN M. ABOY¹, EDUARDO N. ORTUÑO CAMPOS¹, ELIANA FILOSA¹, GUSTAVO MOLES¹, EDUARDO MARTINO¹, VICTORIA MARTIN NÁPOLI¹, RENZO MELCHIORI²

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de mediana edad con un síndrome febril prolongado asociado a síntomas generales. En una tomografía por emisión de positrones se observó hipercaptación en aorta torácica a nivel del cayado y de su porción descendente, ganglios mediastinales hipercaptantes, y en un ecocardiograma transesofágico, una imagen heterogénea en aorta descendente. La biopsia ganglionar informó angiosarcoma epitelioido pobremente diferenciado. Por falta de respuesta a la terapia neoadyuvante se realizó reemplazo de aorta ascendente, descendente y vasos supraaórticos. Discutimos finalmente esta rara entidad, de la cual se han publicado menos de un centenar de casos en el mundo.

Palabras clave: aorta, neoplasias, fiebre, sarcoma.

ABSTRACT

We report the case of a middle aged man with a chronic febrile syndrome. Positron emission tomography showed increased enhancement in the thoracic Aorta, in its descending portion. A TEE confirmed the presence of a heterogeneous mass in the same location. Lymph node biopsy reported poorly differentiated epithelioid angiosarcoma. Due to lack of response to the neoadjuvant therapy, replacement of the ascending aorta and supra-aortic vessels was performed. We therefore present the report of this rare entity for discussion, given that it has been published less than a hundred times on an international scale.

Keywords: aorta, neoplasms, fever, sarcoma.

REVISTA CONAREC 2016;32(133):058-060 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

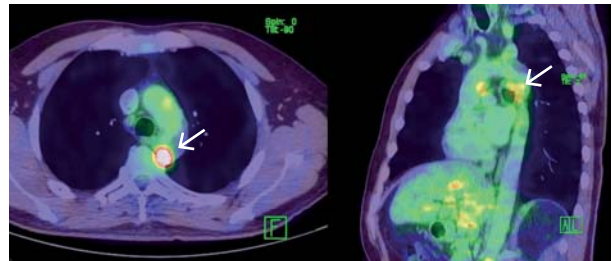
INTRODUCCIÓN

La patología oncológica cardiovascular constituye un gran desafío diagnóstico. Los tumores malignos de origen mesenquimal comprometen a menos del 1% de la población adulta. Entre ellos, los tumores malignos primarios a nivel aórtico representan un raro subtipo de sarcomas, con una extensa variabilidad histopatológica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años, extabaquista, sedentario, dislipidémico, con glucemia alterada en ayunas como factores de riesgo cardiovascular. Presentaba el antecedente de gammopatía monoclonal, al que agrega cuadro de astenia, pérdida de peso, anemia y eritrosedimentación elevada de un año de evolución, en seguimiento por su clínico de cabecera.

Agregó posteriormente febrícula diaria, prolongada, vespertina, pérdida de peso de 15 kg, dolor lumbar, mialgias y marcada astenia. Se le realizó una video colonoscopia, que resultó normal, y una tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste, que no evidenció patologías agudas, cultivos de sangre, orina y materia fecal con búsqueda de



Figuras 1 y 2. Tomografía por emisión de positrones. Las adenomegalias paratraqueales bajas muestran un metabolismo aumentado 7,80 SUV y la retrocavo-pretraqueal muestra un metabolismo aumentado 8,4 SUV. Cayado aórtico con múltiples focos de captación a lo largo de su pared, marcado foco en pared anterior de aorta descendente 19,36 SUV (flecha). Nota: en ambas imágenes se observan diferencias de captación de emisión del positron desde el verde al rojo correspondiente a un aumento del metabolismo (rojo: mayor captación).

gérmenes típicos, atípicos y hongos negativos. Por continuar sintomático cuatro meses más tarde, se le repitió una TC de tórax con contraste que informó trombosis parcial de la arteria aorta a nivel del cayado, la cual a nivel del istmo, comprometía más del 50% de la luz, compromiso del ostium del tronco braquiocefálico derecho, de la carótida primitiva izquierda y de la luz de la subclavia izquierda. Dicha trombosis se extendía desde el segmento proximal del cayado, antes de la salida del tronco braquiocefálico, hasta el tercio medio de la aorta torácica descendente. En la exploración del posible foco infeccioso, inflamatorio o tumoral, se complementó el estudio del paciente con una tomografía por emisión de positrones con angiogramía (PET/AngioTC) que evidenció hipercaptación en región de la aorta torácica a nivel del cayado y su porción descendente (**Figuras 1 y 2**), asociada a ganglios mediastínicos hipercaptantes, sin impactos sépticos evidenciables por el método (**Figuras 3-5**). Se complementa el estudio de imagen aórtica con ecocardiograma transesofágico (ETE) y se constata aorta descendente de diámetros normales, con una imagen heterogénea, no móvil de 1,5 cm,

1. Residente de Cardiología.
2. Jefe de Residentes de Cardiología.

Unidad de Cardiología Crítica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

✉ **Correspondencia:** Juan Manuel Aboy | Hospital Universitario Austral, Juan D. Perón 1500, CP 1629 Pilar, Buenos Aires, Rep. Argentina | Jaboy@cas.austral.edu.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 25/11/2015 | Aceptado: 04/01/2016



Figura 3. Tomografía toraco-abdominal, corte sagital. Se observa imagen tumoral que ocupa parcialmente la luz aórtica en todo el cayado comprometiendo el ostium del tronco braquiocefálico.

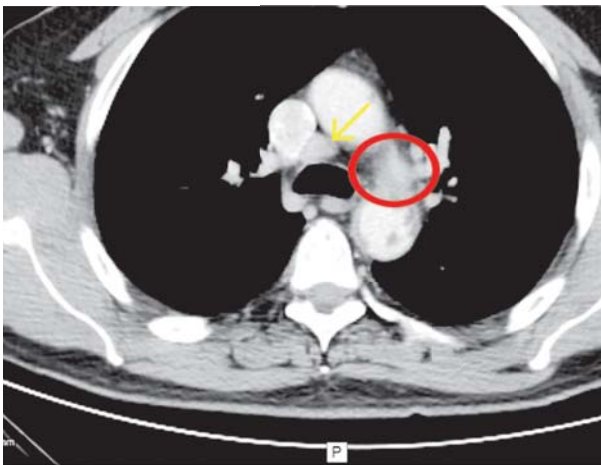


Figura 5. Tomografía torácica corte axial. Se evidencia el compromiso del cayado aórtico previamente señalado (círculo rojo) y múltiples adenomegalias entre 1-1,2 cm paratraqueales bajas, la mayor se señala con la flecha amarilla.

adherida a la pared a nivel de la arteria subclavia que se prolongaba 4,7 cm, con una imagen móvil filiforme, de 1 cm por 2 mm (Figura 6), que generaba un gradiente de 36 mmHg.

En ateneo multidisciplinario se decidió mediastinoscopia, con toma de muestra para biopsia de un ganglio mediastinal hipercaptante por PET. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con angiosarcoma epiteloide pobremente diferenciado (AE1-AE3 positiva-vimentina). Con dicho resultado se inició terapia neoadyuvante con dos ciclos de quimioterapia con cisplatino-paclitaxel. Por falta de cambios en el tamaño tumoral, se decidió en conjunto con el servicio de cirugía cardiovascular el reemplazo de la aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente y los vasos supraaórticos. Parada cardíaca 6 minutos. Tiempo de bomba de circulación extracorpórea (CEC) 217 minutos. Tiempo de clampeo 147 minutos (Figura 7).

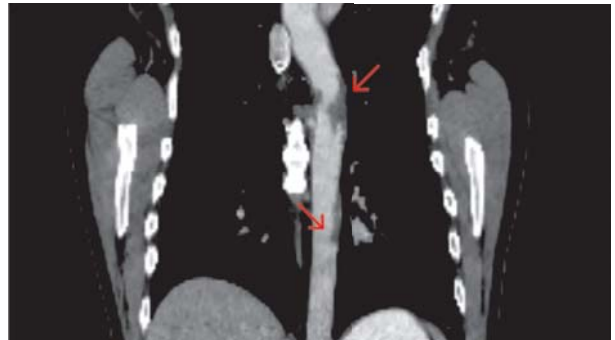


Figura 4. Tomografía toraco-abdominal, donde se evidencia la reconstrucción de la aorta en corte coronal. Las flechas indican la ocupación de la luz de la aorta descendente hasta su tercio medio.

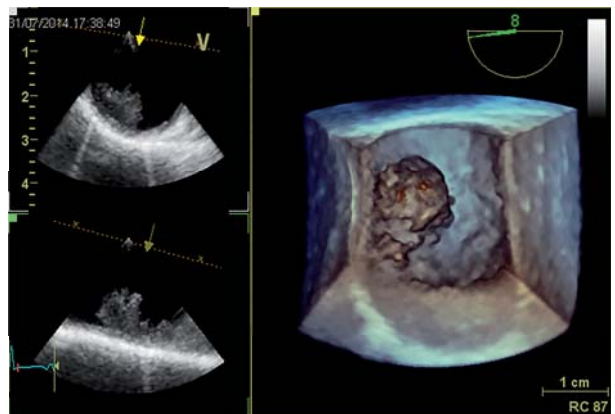


Figura 6. Ecocardiograma transesofágico. Aorta descendente con imagen endoluminal de 1,5 cm en su mayor espesor, heterogénea, no móvil, adherida a gran parte de la circunferencia del origen de la arteria subclavia (flechas). Se prolonga en dicha arteria 4,7 cm con imagen móvil filiforme de 1 cm x 2 mm. Se constata gradiente de 36 mmHg.



Figura 7. A. Cirugía. Reemplazo de aorta ascendente, arco aórtico, con reimplante de troncos supraaórticos y reemplazo de aorta descendente. Parada cardíaca 6 minutos. CEC 217 minutos. Tiempo de clampeo 147 minutos. B. Pieza quirúrgica. Se extrajo aorta con masa tumoral adherida.

La anatomía patológica de la muestra obtenida confirmó el diagnóstico previamente establecido (Figura 8) (material multimedia adicional del caso, en nuestro sitio web: <http://www.conarec.org/>). El paciente falleció un año posterior a la intervención.

DISCUSIÓN

Si bien los tumores primarios de aorta son raros, ha aumentado la frecuencia de su reporte gracias al perfeccionamiento de las técnicas de imágenes⁴. El diagnóstico es más común entre la séptima y octava década de la vida, y afectan con igual frecuencia aorta torácica y abdominal. Casi todas las neoplasias aórticas primarias se clasifican histológicamente como sarcomas, siendo el más frecuente el histiocitoma fibroso maligno^{3,4}. La mayor parte de los tumores primarios surgen en la capa íntima y

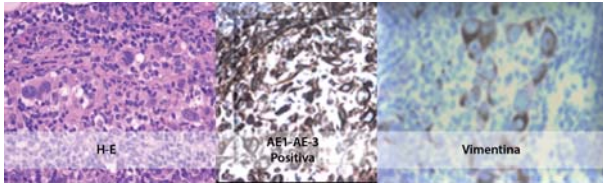


Figura 8. Anatomía patológica: angiosarcoma epiteloide pobremente diferenciado. A. Tinción hematoxilina-eosina (H-E). B. AE1-AE3 positiva. C. Vimentina positiva.

crecen a lo largo de esta hacia la luz aórtica, sin tendencia a invadir la pared aórtica. Clínicamente pueden presentarse con síntomas de obstrucción de la luz, o lo que es más frecuente, con signos/sintomatología de embolia periférica^{1,4}.

Puesto que su frecuencia es tan baja, pocas veces se considera el diagnóstico antes de la extirpación quirúrgica o la necropsia. Las técnicas de imagen pueden ayudar a sospechar el diagnóstico. La aortografía muestra estrechamiento de la luz o defecto de relleno endoluminal que podría no verse en neoplasias de la adventicia. La TC permite detectar las originadas en la íntima, pero pueden ser difíciles de

diferenciar de un ateroma protuberante. La resonancia magnética es la mejor técnica para definir tanto la anatomía como el grado de invasión. La capacidad de la ETE para obtener imágenes de la íntima aórtica la hace particularmente útil en la detección de estos tumores. Dado que la mayoría de los pacientes se presentan con metástasis, el tratamiento quirúrgico suele ser paliativo, y se dirige a evitar la embolización. Entre los sometidos a cirugía, la mayoría fallece en un período de días a meses posteriores a la intervención^{3,4}.

CONCLUSIÓN

Los tumores malignos primarios a nivel aórtico constituyen una forma de presentación muy poco frecuente de la patología aórtica, representando un gran desafío diagnóstico. El manejo por un equipo multidisciplinario y la integración de estudios por imágenes permitió arribar a un diagnóstico temprano y establecer una conducta terapéutica adecuada modificando la expectativa de vida inicial de cuatro a doce meses de sobrevivida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rallidis LS, Papadopoulos C, Michail PC, Paraskevaidis I, Anastasiou-Nana M. Mobile Masses in the Aortic Arch in a Patient with Acute Embolic Event. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:259-261.
2. Fosteris M., Skoura A., Mountaki V., Chlorogiannis I., Trikas A. Floating mass in the aortic arch: An interesting case report. *J Cardiol Cases*. 2014;9:45-47.
3. Böhner H, Luther B, Braunstein S, Beer S, Sandmann W. Primary malignant tumors of the aorta: clinical presentation, treatment, and course of different entities. *J Vasc Surg*. 2003;38(6):1430-34.
4. Braverman A, Thompson R, Sanchez L. Enfermedades de la aorta. En Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald, *Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular* (2013, Novena edición, 1324-1354). España: Editorial Elsevier.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES DE LA REVISTA DEL CONSEJO ARGENTINO DE RESIDENTES DE CARDIOLOGÍA

RULES OF PUBLICATIONS OF CONAREC JOURNAL

La *Revista del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)* publica artículos sobre temas relacionados con la Cardiología en su más amplio sentido.

La *Revista CONAREC* es una publicación bimestral de marzo a diciembre (cinco números anuales) con objetivos asentados en la divulgación de material científico y educativo sobre la especialidad.

La publicación es de tipo impresa y electrónica (www.revistaconarec.com.ar), ambas de acceso gratuito. La distribución de la versión papel se realiza a nivel nacional y está dirigida a residentes y concurrentes de Cardiología, así como a cardiólogos clínicos e interaccionistas, técnicos en Cardiología, centros asistenciales, asociaciones científicas, bibliotecas y facultades de Medicina.

Los principios editoriales de la revista se basan en los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas Biomédicas (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) redactados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE*) en su más reciente actualización, disponible en www.icmje.org.

ORIGINALIDAD DEL MATERIAL

Los artículos enviados deben ser, de preferencia, originales e inéditos. En caso de haber sido publicados o encontrarse en evaluación en otra revista biomédica, debe hacerse mención de ello al momento del envío del material. También se debe avisar en caso de haber sido presentado previamente en una sociedad científica, no siendo esto causal de exclusión.

Artículos duplicados. Cuando el autor presenta el material, debe realizar una declaración al editor acerca de todas las presentaciones e informes previos que pudieran ser considerados publicaciones duplicadas del mismo trabajo o de otro similar. El intento de una publicación duplicada, sin una notificación previa y sin el consentimiento del Comité de Redacción, hará que el artículo presentado sea rechazado. En el caso excepcional de que sea publicado, el Comité de Redacción publicará a su vez un aviso acerca de las características del material duplicado, incluso sin el consentimiento de los autores.

Publicaciones secundarias. Los artículos se considerarán para publicación secundaria siempre y cuando se ajusten a las recomendaciones ICMJE y los editores de ambas revistas lo aprueben. Además debe ser debidamente aclarado en el texto que ya ha sido publicado en todo o en parte y deber citarse adecuadamente la publicación original.

ÉTICA

Los trabajos clínicos experimentales que sean enviados para su evaluación deben elaborarse respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica desarrolladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial revisada recientemente (www.wma.net/es/policy) y deben haber sido aprobados por un Comité de Ética institucional o regional responsable en experimentación humana. En el caso de utilización de animales de laboratorio, deberá ajustarse a las normas de la Sociedad Americana de

Fisiología. Los autores de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org).

PROTECCIÓN DE LA PRIVACIDAD DE LOS PACIENTES

No pueden publicarse descripciones, fotografías u otros detalles que contribuyan a identificar al paciente, a menos que esta información sea indispensable para la exposición del material; en ese caso, el paciente o el padre o tutor de los menores de edad expresarán su consentimiento por escrito, el cual deberá adjuntarse.

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS

La *Revista CONAREC* apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de Salud (OMS) y del ICMJE reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS e ICMJE. El número de identificación se deberá consignar al final del resumen.

SECCIONES

Artículos originales

Son trabajos científicos o educativos de investigación básica o clínica original. Debe seguir la estructura "IMRD", es decir, debe tener Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión (véanse las normas de publicación ICMJE). Además son necesarias una Conclusión y Referencias bibliográficas. Cuando la situación lo amerite, se pueden agregar Agradecimientos y un Apéndice adjunto.

Condiciones: texto general hasta 3.000 palabras, resumen hasta 350 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 8, referencias hasta 40, autores hasta 8.

Revisión anual

La Revisión Anual consiste en un tema relevante de la especialidad que será desarrollado durante todo el año en cada volumen. Será escrita por profesionales destacados, Miembros Honorarios o del Comité Asesor del CONAREC a pedido del Comité de Redacción.

Condiciones: texto general hasta 3.000 palabras, resumen hasta 350 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 8, referencias hasta 40, autores hasta 3.

Revisión por expertos

Son artículos sobre temas relevantes de la especialidad solicitados por el Comité de Redacción a autores de reconocida trayectoria (nacionales o extranjeros). Excepcionalmente podrán ser considerados para publicación artículos no solicitados por el Comité siempre y cuando se ajusten al presente reglamento.

Condiciones: texto general hasta 3.000 palabras, resumen hasta 350 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 8, referencias hasta 40, autores hasta 3.

Médicos de Guardia

Son artículos sobre el manejo racional y protocolizado de diferentes circunstancias que se presentan en la práctica diaria. Son revisados y consensuados previamente con especialistas en el tema, que culminan con

un diagrama de flujo sobre el manejo diagnóstico-terapéutico de la patología.

Condiciones: texto general hasta 3.000 palabras, resumen hasta 150 palabras, tablas más figuras hasta 6, referencias hasta 20, autores hasta 8.

Caso clínico

Es la descripción de un caso clínico de características inusuales, que incluye su abordaje diagnóstico y terapéutico, y su resolución final. Debe acompañarse de una introducción, una discusión bibliográfica y las conclusiones pertinentes.

Condiciones: texto general hasta 1.200 palabras, resumen hasta 100 palabras, tablas más figuras hasta 3, referencias hasta 20, autores hasta 8.

Imágenes en Cardiología

Son imágenes, no necesariamente excepcionales, pero sí ilustrativas, que deben ir acompañadas de una leyenda explicativa, un resumen del caso clínico y una breve reseña bibliográfica.

Condiciones: texto general hasta 800 palabras, resumen hasta 100 palabras, figuras hasta 8, referencias hasta 10, autores hasta 8.

Editoriales

Son comentarios y/o análisis de un artículo publicado en el número de la revista en el que aparece y es solicitado por el Comité de Redacción a un autor experto en el tema. Asimismo, pueden solicitarse comentarios sobre temas no relacionados con un artículo en particular.

Condiciones: texto general hasta 1.200 palabras, referencias hasta 10.

Monografía seleccionada

Son monografías seleccionadas y/o premiadas por el Comité Científico de la última Jornada Interresidentes de Cardiología, adaptadas para la publicación en la revista (ver normas de publicación ICMJE).

Condiciones: texto general hasta 10.000 palabras, resumen hasta 300 palabras, 3-6 palabras clave, tablas más figuras hasta 10 y referencias hasta 100.

Sección cultural

Son artículos sobre temas de índole general relacionados con la Medicina. *Condiciones: texto general hasta 2.000 palabras, resumen hasta 200 palabras, tablas más figuras hasta 3 y referencias hasta 15, autores hasta 3.*

Selección de artículos relevantes, guías y consensos publicados

La selección del material estará a cargo de miembros del Comité de Redacción teniendo en cuenta las principales revistas nacionales e internacionales.

Condiciones: se confeccionará una lista en la que conste el título del artículo seleccionado y la correspondiente cita de la revista en la que fue publicado según las normas generales de publicación de CONAREC.

Agenda CONAREC

Serán publicadas las actividades más importantes correspondientes al bimestre de la edición.

RECEPCIÓN, EVALUACIÓN Y PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS

El envío del artículo (texto, tablas y figuras) debe realizarse por correo electrónico a revistaconarec@gmail.com consignando en el asunto la sección a la que corresponda.

Cada manuscrito recibido será examinado por el

Comité de Redacción con la supervisión del Comité Asesor y de ser adecuado a las normas de publicación, luego será evaluado por dos árbitros externos especializados en el tema. El material será enviado a estos últimos sin consignar el nombre de los autores ni el centro al que pertenecen. Si los revisores consideran necesaria la realización de modificaciones, se enviarán las sugerencias al autor responsable preservando la identidad del revisor. El autor recibirá una respuesta preliminar dentro de los 3 meses de remitido el manuscrito correctamente, debiendo realizar los cambios sugeridos a la brevedad y reenviar el material para su nueva evaluación. Finalmente, se notificará al autor responsable sobre la aceptación o el rechazo del manuscrito. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con el consentimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de edición de la revista. Aprobada la publicación del trabajo, CONAREC retiene los derechos de autor para su reproducción total o parcial.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo debe estar escrito en castellano, en un procesador de texto Word (Microsoft®) o similar (con formato compatible) y guardado con extensión *.doc o *.docx. El tamaño de la página debe ser A4 o carta, con doble espacio interlineado, márgenes de 25 mm con texto justificado y con tamaño de letra de 12 puntos tipo Times New Roman. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la portada.

Cada artículo debe ser presentado con una **primera página** que debe contener: a) título del artículo en mayúscula con negrita; b) apellido y nombres completos de los autores; c) institución en que se desempeñan; d) cargos que ocupan; e) título abreviado para cabeza de página; f) título en inglés; g) número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; h) número de palabras del resumen; i) nombre y dirección completa, código postal y dirección de correo electrónico del autor con quien se deba mantener correspondencia; j) declaración de la existencia o no de conflictos de intereses.

Para consignar los nombres de los autores, se debe colocar el apellido seguido por el nombre de pila y la inicial del segundo si lo tuviere, separado por punto y coma del siguiente (por ejemplo: Herrera Paz Juan J; Thierer Jorge). Continuado con punto seguido el lugar donde se realizó el trabajo. Debajo se debe colocar el lugar donde desempeña su tarea laboral y cargo que ocupa cada uno de los autores señalado con notas al pie, usando números consecutivos. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido, adaptándose a las normas para la autoría expuestas por la IMCJE.

La **segunda página** debe incluir a) resumen en español; b) palabras clave en español; c) resumen en inglés americano (*abstract*); d) palabras clave en inglés (*keywords*); e) número de identificación en el registro de Ensayos Clínicos cuando corresponda.

Las palabras clave deben ser términos incluidos en la lista del Index Medicus (Medical Subject Headings – MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Para la selección de estos se recomienda visitar los siguientes enlaces: http://www.nlm.nih.gov/mesh/2014/mesh_browser/MBrowser y <http://decs.bvs.br>

Luego, en la **tercera página**, se debe desarrollar el contenido del manuscrito de acuerdo con las especificaciones de cada tipo de artículo, iniciando una nueva página para cada sección. Cada sección de la estructura "IMDR" debe ir con negrita mayúscula, mientras que las siguientes subsecciones dentro de la estructura IMDR deben ir con negrita tipo título separadas de las secciones por espacio simple.

Unidades de medida

Como unidades de medida se utilizarán las del sistema métrico decimal, usando comas para los decimales. Todas las mediciones clínicas, hematológicas y químicas deben expresarse en unidades del sistema métrico y/o UI, aclarando, cuando sea necesario, los rangos de referencia del laboratorio que realizó las determinaciones.

Abreviaturas

Sólo se utilizarán las abreviaturas comunes, evitándose su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se empleen irán precedidas por el término completo, excepto que se trate de unidades de medida estándar.

Tablas y Figuras

Las tablas y figuras deben presentarse en hojas individuales y se enumerarán consecutivamente con números arábigos (1, 2, etc.) según el orden que fueron citadas en el texto, con un título breve para cada una de ellas. Deben ser rotuladas con la palabra Tabla o Figura en negrita continuada por el número correspondiente de figura o tabla. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse. Las notas aclaratorias deben ir al pie de la tabla utilizando los siguientes símbolos en esta secuencia: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, etc. Las figuras deben estar en formato TIFF, PSD o JPEG, a 300 dpi en formato final. Deben ser numeradas correlativamente con una leyenda explicativa en hoja aparte. El tamaño usual de las fotografías debe ser de 127x173 mm. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma.

Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas solo se limitarán a citar a aquellos artículos originales directamente relacionados con el trabajo, evitándose mencionar artículos de revisión sobre el tema expuesto. Se enumerarán las referencias de manera consecutiva con números arábigos entre paréntesis. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más de seis, el sexto será seguido de la expresión "et al.". Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. Ejemplos según tipo de publicación a citar:

1. Registro de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos efectuados durante el período 2006-2007. Colegio Argentino de Cardiología Intervenционistas (CACI). Disponible en <http://www.caci.org.ar/addons/3/158.pdf>. Consultado el 01/01/2009 (para página web).
2. Magid DJ, Wang Y, McNamara RL, Bradley EH, Curtis LP, Pollack CV, et al. Relationship between Time of Day, Day of Week, Timeliness of Reperfusion, and In-Hospital Mortality for Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2005; 294: 803-12 (para revistas en inglés).
3. Aros F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol* 2003;62:1165-1173 (para revistas en español).
4. Guardiani F, Mana M, Vázquez R. Trombosis simultánea en el infarto agudo de miocardio. Pancoronaritis. *Rev Conarec* 2008;96:290-292 (para revistas en español).

APÉNDICE - ESTRUCTURA "IMDR"

Introducción. Establece el propósito del artículo y realiza el resumen de los fundamentos lógicos para la observación del estudio. Da únicamente las referencias estrictamente pertinentes. Se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos. Incluye una descripción de: a) La selección de los sujetos estudiados y sus caracte-

terísticas. b) Los métodos, aparatos y procedimientos; en estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas). c) Guías o normas éticas seguidas. d) Descripción de los métodos estadísticos utilizados. Describe claramente la selección de los sujetos destinados a la observación y la experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluido grupo de control). Debe identificar edad, sexo y otras características relevantes de la población, los métodos, aparatos (proporcionar el nombre, dirección de la empresa que lo produce) y procedimientos con suficientes detalles que permitan a otros investigadores la reproducción de los resultados. Deben mencionarse las drogas y las sustancias químicas, incluidos nombre químico, dosis y vías de administración.

Dentro de esta sección deberá aclararse, si correspondiera, el análisis estadístico realizado, así como el programa utilizado para ello, y el nivel de significancia preestablecido. Los trabajos clínicos aleatorizados (randomizados) deberán presentar información sobre los elementos más importantes del estudio, que contengan el protocolo y la hoja de flujo de la inclusión de los pacientes, y además deberán seguir los lineamientos del CONSORT (consultese el artículo en la página web de instrucciones de la revista).

Los autores que presentan revisiones deberán incluir una sección en la que se describan los métodos utilizados para la ubicación, la selección y la síntesis de datos; estos métodos deberán figurar abreviados en el resumen.

Resultados. Los resultados deben presentarse con una secuencia lógica en el texto, las tablas y las ilustraciones. No se deben repetir en el texto todos los datos de las tablas o las ilustraciones, debiendo destacar sólo las observaciones importantes. Las tablas y las figuras deben utilizarse en el número estrictamente necesario para explicar el material y para valorar su respaldo. Se recomienda emplear gráficos como alternativa para las tablas con numerosas entradas.

Discusión. Resalta los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No se debe repetir información que ya figure en otras secciones del trabajo. Evitar declaraciones de prioridad y referencias a trabajos aún no completados. Incluir los hallazgos, sus implicaciones y limitaciones, incluso lo que implicaría una futura investigación. Relacionar las observaciones con las de otros estudios importantes. Las conclusiones deben estar relacionadas con los objetivos del estudio. Se deben evitar informes no calificados y conclusiones que no estén completamente respaldados por los datos. Los autores deben evitar dar informaciones sobre costos-beneficios económicos a menos que el artículo incluya datos económicos y su análisis. Plantear otras hipótesis cuando esté justificado, pero rotuladas claramente como tales. Las recomendaciones pueden incluirse cuando resulten apropiadas.

Agradecimientos. Precediendo a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

Apéndice. En esta sección, de carácter opcional, deberá incluirse todo aquel material no contemplado en los apartados previos, y que resulte necesario o facilite la comprensión del manuscrito remitido. Ejemplo de esto son los formularios empleados para llevar adelante una encuesta, ilustraciones de una maquinaria empleada para una determinada tarea, o similar.