



# Revista de la Sociedad Aragonesa de **CARDIOLOGÍA**



vol. 12 · nº 2. diciembre 2009



## ARTÍCULO ORIGINAL

**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON OLMESARTAN EN EL MANTENIMIENTO DEL RITMO SINUSAL TRAS UNA CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA EFICAZ**

M<sup>a</sup> Carmen Aured Guallar, Cristina Moreno Ambroj, Jorge Domingo del Valle, Teresa OlórizSanjuán, José Javier Salazar González, Jesús de Juan Montiel, Luis Placer Peralta.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**SÍNDROME CARDIOMETABÓLICO ¿SÍNDROME O MERO AZAR DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ÍNTIMAMENTE IMPLICADOS?**

Escosa Royo Luis.

## CASO CLÍNICO

**FIBRILACION VENTRICULAR SECUNDARIA A QT LARGO ADQUIRIDO.**

José J Salazar González, Joaquín Velilla Moliner, Ana Portolés Ocampo, Elisa Blanco González, A Asso Abadía, LJ Placer Peralta.

## CASO CLÍNICO

**FÍSTULA PERI-AÓRTICA EN UNA ENDOCARDITIS POR ENTEROCOCCUS FAECALIS**

Marcos-Blanco E., Lacambra I., De Escalante B.

## CASO CLÍNICO

**MIXOMA AURICULAR**

Alberto Pérez Murillo, Marta Matamala Adell, Luis Ríos Rodríguez, Javier Fañanas Mastrall, Manuel Vazquez Sancho, Jose Maria Vallejo Gil, Carlos Ballester Cuenca.

## CASO CLÍNICO

**TAC MULTICORTE Y ANOMALÍAS CORONARIAS. UTILIDAD INDISCUTIBLE**

Elisa Blanco González, Elena Castilla Cabanes, Pedro Marcos-Alberca Moreno, José Luis Zamorano Gómez.

Presidenta: Dra. María Pilar Portero Pérez

Vicepresidenta: Dra. María Teresa Villaroel Salcedo

Secretario: Dr. José Ramón Ruiz Arroyo

Tesorera: Dra. Ana Portolés Ocampo

Editora: Dra. Beatriz Ordoñez Rubio

Vocal: Dr. Edmundo Molinero Herguedas

Vocal de Médicos Residentes: Dr. Rubén Casado Arroyo

Presidente electo: Dr. Javier Gracia Balaguer

Secretario electo: Dr. José María Vallejo Gil

Comité editorial

Dr. Alfonso del Río

Dr. Luis Placer

Dr. José Antonio Casasnovas

Dra. Montse León

Dr. José Antonio Diarte

Dra. Juana Pelegrín

Dr. Jesús Luis Jiménez Borreguero

Dr. Isaac Lacambra

Dr. Fernando Sorribas

Dra. Eva Andrés (asesora estadística)

SEDE:

C/ Madre Ràfols, 2, Edificio Aida, planta 7, oficina 4. 50004 Zaragoza

Publicación semestral (dos números al año)

ISSN 1134-8194

Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Copyright 1996 Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

S.V. 95001 R

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenaje de información sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Revista de distribución gratuita.

Edita la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Depósito legal: B-166557-96

Imprime: Navarro & Navarro Impresores

Arzobispo Apaolaza 33-35

50009 Zaragoza



## INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON OLMESARTAN EN EL MANTENIMIENTO DEL RITMO SINUSAL TRAS UNA CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA EFICAZ

### INFLUENCE OF THE TREATMENT WITH OLMESARTAN IN THE MAINTENANCE OF SINUS RHYTHM AFTER A DIRECT CURRENT CARDIOVERSION

#### **Autores:**

*M<sup>a</sup> Carmen Aured Guallar, Cristina Moreno Ambroj, Jorge Domingo del Valle, Teresa Olóriz Sanjuán, José Javier Salazar González, Jesús de Juan Montiel, Luis Placer Peralta*

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.  
Isabel la Católica, 1-3. 50009, Zaragoza

#### **Correspondencia:**

M<sup>a</sup> Carmen Aured Guallar. Servicio de Cardiología,  
Hospital Universitario Miguel Servet.  
Isabel la Católica 1-3. 50009, Zaragoza  
E-mail: conaured@hotmail.com

#### **RESUMEN**

**Introducción y objetivos:** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica y está asociada a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad. El tratamiento más efectivo para restaurar el ritmo sinusal es la cardioversión eléctrica (CVE) pero conlleva asociado un elevado número de recurrencias; consecuencia del remodelado eléctrico y estructural. Estudios previos han demostrado la eficacia de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), concretamente Irbesartan asociado a un fármaco antiarrítmico, para mantener el ritmo sinusal tras cardioversión eléctrica. El objetivo de nuestro trabajo es estudiar el efecto de Olmesartán en la prevención de la recurrencia de la FA tras CVE.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de los pacientes ingresados para CVE programada (n= 153) como tratamiento electivo de flutter o fibrilación auriculares. En un grupo de pacientes no seleccionados se inició tratamiento con Olmesartán 40 mg diarios (n= 34) para comparar sus resultados en el mantenimiento del ritmo sinusal con el grupo en el que no se inició este tratamiento (n=53). Se realizó seguimiento y control al primer, tercer y sexto mes tras CVE.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 63,4 años, con predominio del sexo masculino (74,7%), el 36,6% eran HTA y un 57,3% presentaban cardiopatía estructural. Un 67% estaban tratados con antiarrítmicos en el momento del ingreso. El mantenimiento del ritmo sinusal a los 6 meses de seguimiento no se asoció de forma estadísticamente significativa al tratamiento con Olmesartan (p= 0,97), fueron predictores para mantener RS el menor tiempo de evolución de la arritmia y el tipo de arritmia (flutter auricular).

**Conclusiones:** no existe evidencia en nuestra serie de que Olmesartán reduzca el número de recurrencias de FA tras cardioversión eléctrica.

#### **PALABRAS CLAVE:**

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, fibrilación auricular, cardioversión eléctrica



## ABSTRACT

**Aim and objectives:** Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia associated with increased risk of stroke and mortality. Direct current cardioversion of persistent AF is the most effective treatment for the restoration of sinus rhythm, but it is hampered by a high percentage of recurrences. Recurrences may be the consequence of both electrical and structural remodeling. Studies on the use of angiotensin II receptor blockers (Arb II) (irbesartan) to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent AF showed that this Arb II prolonged sinus rhythm after cardioversion.

**Methods:** The study prospective includes patients who are programmed to make a current cardioversion of persistent AF (n=153) to restore sinus rhythm. In one group no selected (n=34) they being treated with Olmesartan 40 mgrs. everyday in one dose to compare with another group of patients without Olmesartan (n=53). All of them being monitored the first, third and sixty month after cardioversion.

**Results:** The medium age was 63,4 years, with a masculine predominance (74,7%), a 36,6% were HTA and 57,3% were affected of structural cardiopathy. A 67% of them are being treated with antiarrhythmic drugs. The results show that treatment with Olmesartan doesn't offer advantage over no treatment in the maintenance of sinus rhythm six months after cardioversion. Predictors factors to avoid recurrences were the development time of AF and the type of arrhythmia.

**Conclusions:** Olmesartan has not demonstrated in our study to prevent recurrences of AF after a direct current cardioversion.

### KEY WORDS:

Angiotensin II receptor blockers, atrial fibrillation, direct current cardioversión.

## INTRODUCCION

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica y está asociada a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad.<sup>1,2</sup> Su incidencia en la población general se dobla con cada década de edad de forma que, de un 0,5% a la edad de 50-59 años llega a

ser de al menos el 9% a los 80-89 años de edad.<sup>3,4</sup> Basándonos en los datos de 38 años de seguimiento del estudio Framingham, los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar FA que las mujeres, y de entre los factores de riesgo cardiovascular, sólo la hipertensión arterial y la diabetes fueron predictores independientes, ajustados estos datos a la edad y circunstancias predisponentes.<sup>5,6</sup>

En la pasada década se ha estudiado mucho acerca de la etiología y la fisiopatología de la FA llevando a nuevos conceptos en el inicio y perpetuación de esta arritmia. En este sentido se han desarrollado nuevas técnicas electrofisiológicas para su tratamiento.<sup>7,8</sup> Sin embargo, la mayoría de los pacientes son candidatos a un tratamiento convencional con fármacos antiarrítmicos y/o cardioversión eléctrica. Pero a pesar de que la cardioversión eléctrica es el tratamiento más eficaz en la restauración del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente, existe un elevado número de recurrencias<sup>9-10</sup> y la mayoría de los fármacos antiarrítmicos empleados en la actualidad tienen una eficacia modesta en la reversión a ritmo sinusal así como riesgo de proarritmia y muchos efectos adversos.<sup>11,12</sup>

La mayoría de los estudios de investigación en la FA se han centrado en métodos para interrumpir la arritmia una vez que ésta se ha establecido, pero poco se conoce de métodos que podrían prevenir o retrasar la aparición de la FA "de novo". El sistema renina-angiotensina-aldosterona parece jugar un papel importante en el remodelado eléctrico y estructural que tiene lugar en pacientes que desarrollan arritmias auriculares y ventriculares.<sup>13-15</sup> Se ha demostrado que la angiotensina II regula la proliferación celular cardiaca y modula los canales iónicos de los miocitos.<sup>16,17</sup> Analizando los distintos ensayos clínicos realizados en este sentido, parece ser que tanto los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), previenen la aparición de FA "de novo" en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)<sup>18-20</sup> y en los paciente hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.<sup>20-23</sup> Este efecto podría estar en relación con la capacidad de estos fármacos para revertir el proceso de remodelado que tiene lugar en pacientes con IC e hipertensión arterial.<sup>24-26</sup>

En el estudio CHARM, se observó que en los pacientes con IC crónica en tratamiento con Candesarán

había una reducción del 20% en la incidencia de FA así como de la mortalidad y del número de hospitalizaciones por IC en relación a FA.<sup>27</sup> Este efecto beneficioso también se ha observado en los IECA, pero parece más potente en los ARA-II como se ha evidenciado en algunos estudios como el Val-Heft con Valsartán<sup>28</sup> y el estudio LIFE con Losartán.<sup>22</sup>

Además se ha observado en varios metaanálisis que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona disminuye la recurrencia de arritmias auriculares tras la realización de una cardioversión eléctrica (CVE) efectiva,<sup>20,29,30</sup> y que estos fármacos podrían potenciar la eficacia de los antiarrítmicos<sup>21,31</sup> como se ha observado en otros estudios donde el uso de Irbesartán y Amiodarona tras una cardioversión eléctrica demostró una menor tasa de recurrencia que el uso de Amiodarona de forma aislada.<sup>31</sup>

El efecto antihipertensivo y la seguridad del tratamiento con Olmesartán ya ha sido demostrado<sup>32-35</sup> pero no hemos encontrado en la literatura ningún estudio acerca de su capacidad para prevenir arritmias auriculares. Teniendo en cuenta el efecto de clase de los ARA-II, hemos realizado este trabajo en el que tratamos de comprobar el efecto que tiene el tratamiento con Olmesartán en la prevención de recurrencia de arritmia supraventricular tras una CVE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de los pacientes ingresados para cardioversión eléctrica programada como tratamiento electivo de una arritmia supraventricular persistente (flutter o fibrilación auriculares) durante el período comprendido entre Octubre de 2007 y Abril de 2009.

Previo al ingreso, todos los pacientes presentaban un estudio ecocardiográfico y habían mantenido tratamiento anticoagulante oral durante al menos cuatro semanas.

A su llegada al hospital en todos los casos se realizaba electrocardiograma y analítica con hemostasia. Los procedimientos se realizaron en quirófano con la colaboración del Servicio de Anestesia. Se practicó en todos los casos cardioversión eléctrica externa, sincronizada y bifásica, dependiendo la cantidad de energía utilizada en cada caso del criterio del operador. La cardioversión se consideró inefectiva cuando tras 3 choques, siendo al

menos el último de ellos con 200 Julios, no fue posible recuperar el ritmo sinusal. El inicio de tratamiento antiarrítmico, si el paciente no lo llevaba previamente, también fue a criterio del operador.

Se excluyeron del estudio los pacientes a los que no se les realizó la cardioversión (bien por presentar ritmo sinusal en su electrocardiograma inicial, bien por no encontrarse en condiciones adecuadas de anticoagulación o bien por otras razones médicas).

Se excluyeron también del estudio los pacientes en los que la cardioversión se llevó a cabo durante la hospitalización por otro motivo, aquellos en los que la cardioversión resultó inefectiva y los pacientes que se encontraban en tratamiento previo con otro ARA-II diferente de Olmesartán.

Todos los pacientes mantuvieron tratamiento con anticoagulantes orales durante al menos cuatro semanas después de una cardioversión efectiva.

Se recogieron datos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos, de la cardioversión, del tratamiento del paciente y de su evolución.

En el momento del alta, en un grupo de pacientes no seleccionados se inició tratamiento con Olmesartán 40 mg diarios para comparar su efectividad en el mantenimiento del ritmo sinusal con el grupo en el que no se inició esta terapia. La única excepción en la selección fue que a los pacientes en tratamiento con IECA en ningún caso se les añadió Olmesartán.

El seguimiento de los pacientes consistió en la realización de un electrocardiograma al mes, a los tres meses y a los seis meses de la fecha de cardioversión; en algunos casos no se citó al paciente si éste acababa de mantener visita con su cardiólogo de área y disponíamos de ese dato.

Se analizaron los datos del grupo total de pacientes y se compararon éstos en dependencia de que se hubiese iniciado o no tratamiento con Olmesartán. Además, se investigaron los factores asociados al mantenimiento del ritmo sinusal a los 6 meses de la cardioversión. Todos los pacientes se analizaron por intención de tratar.

## RESULTADOS

En el período comprendido entre Octubre de 2007 y Abril de 2009 (19 meses), 153 pacientes ingresaron remitidos para cardioversión eléctrica programada como



tratamiento electivo de una arritmia supraventricular persistente (flutter o fibrilación auriculares).

De estos 153 pacientes, en 17 casos (11,1%) no fue preciso realizar la cardioversión puesto que a su ingreso se comprobó la presencia de ritmo sinusal en su electrocardiograma basal.

En 6 pacientes (3,9%) la cardioversión tuvo que posponerse por encontrarse en el momento del ingreso por debajo del rango terapéutico del INR (International Normalized Ratio). Además, en otros 4 casos (2,6%) la cardioversión no se realizó por diversos motivos: flutter auricular muy lento, hipopotasemia severa y dos cuadros de infección respiratoria con febrícula.

De los 126 casos en los que la cardioversión se realizó, excluimos de nuestro estudio a los 15 pacientes (9,8% de los iniciales) en los que ésta (tras 3 intentos) no fue efectiva en la recuperación del ritmo sinusal.

Se excluyeron también 4 pacientes (2,6%) en los que la cardioversión se llevó a cabo durante un ingreso hospitalario por otro motivo, 3 de ellos durante el post-operatorio reciente de una cirugía cardiaca y otro durante un ingreso por fibrilación auricular de difícil control médico.

Por último, se excluyeron también los 20 pacientes (13,1%) que se encontraban en tratamiento previo con otro ARA-II diferente de Olmesartán.

Por tanto, finalmente nuestro estudio abarca 87 pacientes. De éstos, en 34 casos se añadió Olmesartán a la terapia farmacológica del paciente, a dosis de 40 mg / día en una toma única.

La figura 1 muestra un esquema del número de pacientes incluidos en cada grupo, así como de las razones de exclusión del estudio en el resto de casos.

## ANÁLISIS DEL GRUPO TOTAL DE PACIENTES

En la primera columna de la tabla 1 se muestran los datos del grupo total.

Observamos que la mayoría de los pacientes eran varones (74,7%) con una edad media de  $63,4 \pm 12,5$  años (rango 32-85). Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, un 36,8% eran hipertensos y sólo un 6,6% presentaban diabetes mellitus.

La arritmia supraventricular más frecuente fue la fibrilación auricular (63,2% de pacientes con fibrilación auricular frente a un 36,8% de pacientes que presentaban flutter auricular).

Se registraron 3 características ecocardiográficas habitualmente asociadas a recurrencia de la arritmia: un 27,6% de los pacientes tenían datos de dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior mayor de 4 cm), un 18,4% presentaban disfunción sistólica ventricular izquierda de grado al menos moderado (fracción de eyección de ventrículo izquierdo igual o inferior al 45%) y un 17,2% presentaban patología mitral (en la que incluimos cualquier grado de estenosis mitral, insuficiencia mitral de grado al menos moderado y el ser portador de prótesis mitral).

En cuanto al tipo de cardiopatía de base, las más frecuentes fueron la miocardiopatía dilatada de etiología idiopática y la patología valvular, afectando cada una de éstas a un 13,8% de los casos; bajo la denominación de patología valvular se incluyeron prótesis aórtica y/o mitral y estenosis y/o insuficiencia aórtica y/o mitral de grados significativos. Un 10,3% de los pacientes presentaba una miocardiopatía dilatada de origen isquémico, un 6,9% presentaba cardiopatía hipertensiva y otro 6,9% estaba diagnosticado de miocardiopatía hipertrófica. Por último, un 4,6% de los casos presentaba dilatación significativa de cavidades derechas (incluyendo varias etiologías desde la enfermedad pulmonar severa a cardiopatías congénitas operadas).

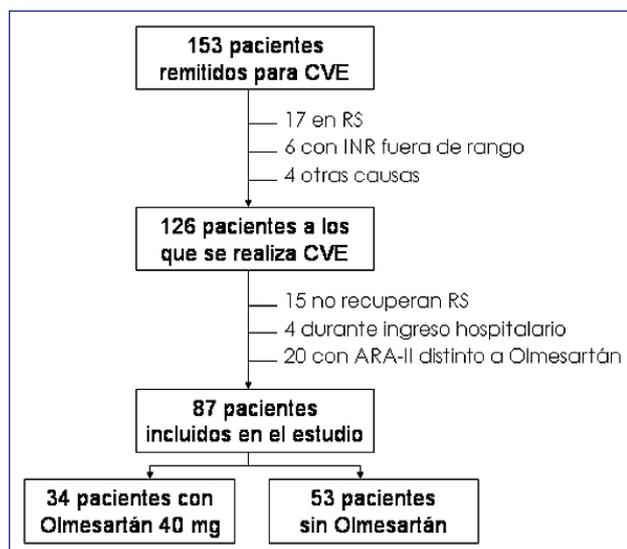


Figura 1: CVE: cardioversión eléctrica. RS: ritmo sinusal. ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II

	Grupo total (n = 87)	NO Olmesartán (n = 53)	Tratamiento Olmesartán (n = 34)	p
Edad (años) (media ± DS)	63,43 ± 12,6	65,49 ± 11,8	60,21 ± 13,1	0,06
Sexo masculino % (n)	74,7 (65)	73,6 (39)	76,5 (26)	0,76
Hipertensión arterial % (n)	36,8 (32)	49,1 (26)	17,6 (6)	0,03
Diabetes mellitus % (n)	6,6 (5)	6,5 (3)	6,7 (2)	0,98
Flutter auricular % (n) / Fibrilación auricular % (n)	36,8 (32) / 63,2 (55)	39,6 (21) / 60,4 (32)	32,4 (11) / 67,6 (23)	0,49
Aurícula izquierda dilatada % (n)	27,6 (24)	21,6 (11)	38,2 (13)	0,94
FEVI deprimida % (n)	18,4 (16)	24 (12)	11,8 (4)	0,16
Patología mitral % (n)	17,2 (15)	15,4 (8)	20,6 (7)	0,53
Cardiopatía hipertensiva % (n)	6,9 (6)	9,6 (5)	2,9 (1)	0,39
Miocardiopatía hipertrófica % (n)	6,9 (6)	5,8 (3)	8,8 (3)	0,67
Miocard. dilatada isquémica % (n)	10,3 (9)	11,5 (6)	8,8 (3)	0,99
Miocard. dilatada idiopática % (n)	13,8 (12)	19,2 (10)	5,9 (7)	0,11
Cavidades dchas dilatadas % (n)	4,6 (4)	5,8 (3)	2,9 (1)	0,99
Patología valvular Ao o Mi % (n)	13,8 (12)	15,4 (8)	11,8 (4)	0,75
Cardiopatía de base % (n)	70,1 (61)	76,9 (40)	61,8 (21)	0,13
Marcapasos estim. auricular % (n)	5,7 (5)	5,7 (3)	6,1 (2)	0,94
Intentos previos de CVE % (n)	18,4 (16)	17 (9)	20,6 (7)	0,67
Tiempo desde diagnóstico a CVE (días) (media ± DS)	185,12 ± 176	187,02 ± 177	180,78 ± 180	0,90
Antiarrítmico al ingreso % (n)	66,7 (58)	72,5 (37)	61,8 (21)	0,29
Antiarrítmico al alta % (n)	79,3 (69)	80,4 (41)	82,4 (28)	0,82
IECA % (n)	21,8 (19)	36,5 (19)	0 (0)	< 0,001
Olmesartán al alta % (n)	39,1 (34)	0 (0)	100 (34)	< 0,001
Beta-bloqueantes % (n)	42,5 (37)	42,3 (22)	44,1 (15)	0,96
Calcio-antagonistas % (n)	20,7 (18)	19,6 (10)	23,5 (8)	0,66
Mantiene RS al 1er mes % (n)	63,9 (53) (n=83)	67,3 (33) (n=50)	58,8 (20) (n=33)	0,43
Mantiene RS al 3er mes % (n)	51,8 (43) (n=83)	51 (25) (n=50)	52,9 (18) (n=33)	0,86
Mantiene RS al 6º mes % (n)	43,9 (36) (n=82)	43,8 (21) (n=49)	44,1 (15) (n=33)	0,97
Mantiene Olmesartán 6º mes % (n)	--- (n=33)	--- (n=0)	44,1 (15) (n=33)	---

**Tabla 1:** Características del grupo total y comparativa entre los subgrupos según hubiesen recibieron o no tratamiento con Olmesartán.

Otras cardiopatías (4,6%) incluyeron aquinesia de algún territorio miocárdico, derrame pericárdico ligero-moderado crónico, etc.

En conjunto, la presencia de alguna cardiopatía estructural estaba presente en un 70,1% de los casos.

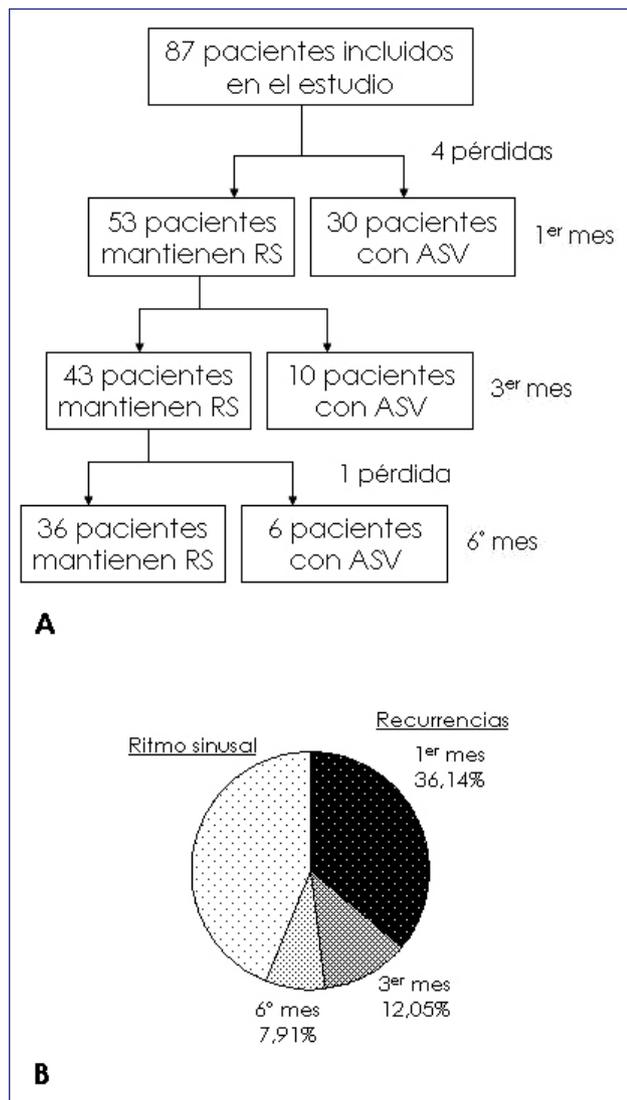
El porcentaje de pacientes portadores de marcapasos con capacidad de estimulación auricular (modos AAI o DDD), y por tanto, con potencial menor riesgo de recurrencias, fue del 5,7%.

Un 18,4% de los pacientes de nuestro estudio había sido sometido con anterioridad al menos a otra cardioversión eléctrica (efectiva en todos los casos).

La media del número de descargas que precisaron los pacientes de nuestro estudio hasta alcanzar el ritmo sinusal fue de  $1,46 \pm 0,68$  (rango 1-3) y la mediana del número de julios con los que la cardioversión resultó efectiva fue de 150 J (rango 50-200).

El tiempo medio estimado desde el diagnóstico de la arritmia hasta la fecha de cardioversión fue de unos 6 meses ( $185,12 \pm 176$  días).

Un 66,7% de los pacientes estaba en tratamiento previo con antiarrítmicos en el momento del ingreso. Al alta, en 2 pacientes se retiró este tratamiento por



**Figura 2:** A. Pacientes que mantienen el ritmo sinusal a 1, 3 y 6 meses de la cardioversión. B. Porcentaje de recurrencias a 1, 3 y 6 meses de la cardioversión. RS: ritmo sinusal. ASV: arritmia supraventricular.

bradicardia sinusal y en un 79,3% de los casos se pautó terapia antiarrítmica.

Al alta, un 21,8% de los pacientes mantuvieron su tratamiento habitual con IECA. Un 42,5% y un 20,7% siguieron en tratamiento con fármacos bloqueantes beta y calcio-antagonistas, respectivamente.

Se consiguió un seguimiento del 94% de los pacientes. En la revisión del primer mes, sólo un 63,8% de los pacientes mantenía el ritmo sinusal. Esta cifra descendía

al 51,8% al tercer mes y al sexto mes sólo el 43,9% de los pacientes se mantenía libre de recurrencias. En la figura 2 se aprecia que las recaídas eran menos probables cuanto más nos alejábamos en el tiempo de la fecha de cardioversión.

En la última revisión sólo el 44,12% de los pacientes mantenían el tratamiento con Olmesartán iniciado tras la cardioversión. El motivo de la suspensión fue a criterio de su médico de atención primaria en la mayoría de los casos; en 3 pacientes se retiró debido a su efecto hipotensor.

### ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL OLMESARTÁN

En la tabla 1 se muestran los datos del grupo total y se comparan los 53 pacientes “controles” con los 34 pacientes a los que se añadió tratamiento al alta con Olmesartán.

En el grupo tratado con Olmesartán observamos menor porcentaje de pacientes hipertensos respecto al grupo control (17,6% vs 49,1%,  $p = 0,03$ ). Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, antecedente de diabetes mellitus, tipo de arritmia (flutter auricular / fibrilación auricular), presencia de alguna cardiopatía estructural, tipos de cardiopatía de base, porcentaje de pacientes con dilatación auricular izquierda, disfunción sistólica ventricular izquierda o patología mitral, porcentaje de pacientes portadores de marcapasos con capacidad para la sobreestimulación auricular, cardioversiones previas, tiempo medio desde el diagnóstico de la arritmia hasta la cardioversión y tratamientos antiarrítmico, beta-bloqueante y calcio-antagonista. Como era obvio, existía diferencia en el tratamiento con IECA puesto que si el paciente llevaba este tratamiento en ningún caso se asoció Olmesartán (0% vs 36,5% del grupo control,  $p < 0,001$ ).

En el seguimiento, no se observaron diferencias entre ambos grupos en el mantenimiento del ritmo sinusal al primer, tercer y sexto mes.

Pensamos que la razón de que los pacientes del grupo Olmesartán fuesen menos hipertensos podía ser que este fármaco no se había iniciado si el paciente llevaba tratamiento con algún IECA (ya que éstos era más probable que fuesen pacientes hipertensos), pero al eliminar del grupo control los 20 pacientes tratados

con algún IECA los datos se mantenían similares (sin diferencias estadísticas) y el grupo Olmesartán seguía contando con menor número de pacientes hipertensos (17,6% vs 42,4%,  $p = 0,027$ ).

### ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL MANTENIMIENTO DEL RITMO SINUSAL A LOS 6 MESES

En la tabla 2 se compara el grupo de pacientes en los que la arritmia había recurrido a los 6 meses ( $n = 46$ ) con el grupo de pacientes que mantenían el ritmo sinusal ( $n = 36$ ). Sólo se incluyen en esta tabla los 82 pacientes en los que se pudo completar el seguimiento a 6 meses.

Los pacientes que presentaban flutter auricular mantuvieron el ritmo sinusal a 6 meses con mayor frecuencia que los pacientes afectados de fibrilación auricular (para el flutter auricular había un 26,1% de pacientes en el grupo sin éxito de la cardioversión

a medio año mientras que los pacientes con flutter constituían el 50% del grupo con éxito a 6 meses,  $p = 0,026$ ).

Otro factor claramente asociado con el mantenimiento del ritmo sinusal fue un menor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de arritmia hasta la cardioversión ( $244,4 \pm 225$  días en el grupo sin éxito vs  $120,4 \pm 69$  días en el grupo que mantuvo ritmo sinusal a los 6 meses,  $p = 0,008$ ).

No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo, antecedentes de hipertensión o diabetes, presencia de alguna cardiopatía estructural o tipos de ésta, porcentaje de pacientes con dilatación auricular izquierda, disfunción sistólica ventricular izquierda, patología mitral o portadores de marcapasos con estimulación auricular, cardioversiones previas y tratamientos recibidos al alta.

	Grupo total seguimiento a 6 meses (n = 82)	NO RS al 6º mes (n = 46)	Mantiene RS al 6º mes (n = 36)	p
Edad (años) (media $\pm$ DS)	63,22 $\pm$ 12,7	62,96 $\pm$ 11,9	63,56 $\pm$ 13,9	0,83
Sexo masculino % (n)	73,2 (60)	65,2 (30)	83,3 (30)	0,66
Hipertensión arterial % (n)	36,6 (30)	32,6 (15)	41,7 (15)	0,40
Diabetes mellitus % (n)	6,1 (5)	2,4 (1)	12,5 (4)	0,16
Flutter auricular % (n) / Fibrilación auricular % (n)	36,6 (30) / 63,4 (52)	26,1 (12) / 73,9 (34)	50 (18) / 50 (18)	0,026
Aurícula izquierda dilatada % (n)	29,3 (24)	28,9 (13)	31,4 (11)	0,81
FEVI deprimida % (n)	18,3 (15)	13,6 (6)	25 (9)	0,19
Patología mitral % (n)	18,3 (15)	11,1 (5)	27,8 (10)	0,06
Cardiopatía hipertensiva % (n)	7,3 (6)	4,4 (2)	11,1 (4)	0,40
Miocardiopatía hipertrófica % (n)	6,1 (5)	6,7 (3)	5,6 (2)	0,99
Miocard. dilatada isquémica % (n)	11 (9)	6,7 (3)	16,7 (6)	0,17
Miocard. dilatada idiopática % (n)	12,2 (10)	11,1 (5)	13,9 (5)	0,74
Cavidades dchas dilatadas % (n)	4,9 (4)	6,7 (3)	2,8 (1)	0,62
Patología valvular Ao o Mi % (n)	14,6 (12)	8,9 (4)	22,2 (8)	0,09
Cardiopatía de base % (n)	70,7 (58)	64,4 (29)	80,6 (29)	0,11
Marcapasos estim. auricular % (n)	6,1 (5)	6,7 (3)	5,6 (2)	0,83
Intentos previos de CVE % (n)	18,3 (15)	21,7 (10)	13,9 (5)	0,36
Tiempo desde diagnóstico a CVE (días) (media $\pm$ DS)	185,68 $\pm$ 179	244,43 $\pm$ 225	120,41 $\pm$ 69	0,008
Antiarrítmico al ingreso % (n)	67,1 (55)	68,2 (30)	69,4 (25)	0,90
Antiarrítmico al alta % (n)	78 (64)	75 (33)	86,1 (31)	0,22
IECA % (n)	18,3 (15)	17,8 (8)	19,4 (7)	0,85
Olmesart al alta % (n)	41,5 (34)	41,3 (19)	41,7 (15)	0,97
Beta-bloqueantes % (n)	42,7 (35)	41,9 (18)	47,2 (17)	0,63
Calcio-antagonistas % (n)	19,5 (16)	20,5 (9)	19,4 (7)	0,91

**Tabla 2:** Características del grupo con seguimiento completo a 6 meses y comparativa entre los subgrupos según hubiesen mantenido o no el ritmo sinusal.



## DISCUSION:

Con este trabajo hemos pretendido averiguar si el Olmesartán, de forma similar a otros ARA-II, es capaz de prevenir la recurrencia de arritmias auriculares tras la realización de una CVE.

Como hemos reseñado con anterioridad, son muchos los estudios que apuntan el efecto beneficioso que este grupo de fármacos tiene en la prevención de recurrencias de FA y en su aparición “de novo”, si bien este efecto parece limitado a pacientes con IC crónica y disfunción ventricular izquierda,<sup>18,19,27,28</sup> siendo los resultados más inconsistentes en pacientes hipertensos<sup>36-38</sup> donde el beneficio sólo se ha observado en presencia de hipertrofia ventricular izquierda asociada.<sup>20-23</sup>

No obstante, se siguen publicando estudios en población hipertensa con datos favorables al uso de IECA y sobre todo de ARA-II como prevención de recurrencias de FA<sup>39</sup> y en un trabajo reciente en pacientes normotensos tratados con Ramipril también se obtuvo una reducción significativa de recurrencias de FA comparado con placebo,<sup>40</sup> aunque todos ellos son estudios de valor limitado por tener una muestra pequeña.

En mecanismo a través del cual los IECA y ARA-II parecen favorecer la prevención de recurrencias tras una CVE es la atenuación de los cambios estructurales que se producen en la aurícula y que son el sustrato de la perpetuación de la arritmia. Recientes estudios randomizados, tanto con IECA<sup>41</sup> como con ARA-II,<sup>21</sup> apuntan que estos fármacos previenen la recurrencia de arritmias auriculares en la fase inmediata y en las primeras cuatro semanas tras una CVE, siendo algo menos eficaces aunque con diferencias estadísticamente significativas, a medio plazo (tiempo medio de seguimiento de estos estudios de 250 días). Estos resultados son interesantes puesto que la recurrencia de la FA ocurre fundamentalmente dentro de las cuatro primeras semanas tras una cardioversión, hecho que nosotros también hemos comprobado en nuestra serie.

En este estudio no se ha observado una disminución de las recurrencias en el grupo tratado con Olmesartán respecto al grupo control, aunque no estaba en nuestro diseño el que debiera estar asociado o no a un antiarrítmico. Este resultado no difiere de lo que hemos encontrado en la literatura, ya que en otros estudios

realizados con ARA-II tras CVE no se observa beneficio cuando no van asociados en el tratamiento con algún fármaco antiarrítmico.<sup>42,43</sup>

Se han relacionado los bloqueantes beta con una disminución de las recurrencias subagudas tras la CVE<sup>18</sup> pero no parece que esto haya sido un factor de confusión en nuestros resultados puesto que no había diferencias significativas entre ambos grupos respecto al uso de bloqueantes beta.

En cuanto a factores que se asocian a recurrencia de la FA tras la restauración del ritmo sinusal son conocidos en la literatura el sexo femenino, edad mayor de 70 años, duración de la arritmia mayor de tres meses, cardiopatía subyacente y AI dilatada.<sup>1,15</sup> La duración media de la arritmia previa a la cardioversión en nuestra muestra fue de 180 días, lo que coincide con el resto de los trabajos realizados;<sup>21,41</sup> en nuestro estudio observamos que a mayor tiempo de duración de la arritmia mayor era el riesgo de recurrencia. Respecto al resto de factores de riesgo, el sexo femenino no fue un predictor de recurrencia ni tampoco la edad ni la presencia de cardiopatía estructural. Todo esto es discordante con la literatura y quizá pueda explicarse por el número pequeño de pacientes incluidos en nuestro estudio. Además, observamos que los pacientes a los que se realizaba CVE por la presencia de flutter auricular mantenían más el ritmo sinusal que los pacientes con fibrilación auricular. No se tuvieron en cuenta en nuestro estudio, la influencia de marcadores inflamatorios como la IL-6 o la PCR, que recientemente se han visto involucrados como un predictor de éxito de la CVE.<sup>44</sup>

No hemos observado que el tratamiento con Olmesartán sea eficaz en prevenir las recurrencias de arritmias auriculares tras una CVE pero podría deberse al número pequeño de casos y a que sólo el 44% de los pacientes mantuvieron el tratamiento con Olmesartán durante todo el periodo de seguimiento, lo que puede haber influido en no haber encontrado diferencias significativas respecto al grupo control. Además la mayoría de los pacientes incluidos en el grupo de Olmesartán eran normotensos y como se ha explicado con anterioridad, el principal beneficio de estos fármacos se ha observado en pacientes con IC e hipertensos con hipertrofia ventricular.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, aunque no hemos encontrado evidencia suficiente sobre la eficacia del Olmesartán en la prevención de arritmias auriculares tras una CVE, debido a su posible efecto beneficioso y baja incidencia de efectos adversos pensamos que son necesarios estudios con mayor número de pacientes para que sean estadísticamente significativos y extrapolables a la población general.

## AGRADECIMIENTOS:

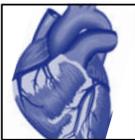
Este estudio se ha llevado a cabo gracias a una beca de Laboratorios Pfizer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–64.
2. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–84.
3. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998 16;82(8A):2N-9N
4. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96: 2455–61
5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-base cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* Mar 1994 16;271(11):840-4
6. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–64.
7. Calkins H, Hall J, Ellenbogen K, Walcott G, Sherman M, Bowe W, et al. A new system for catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 227D–36D.
8. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S296–S309.
9. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68:41–6
10. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation: long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988; 223:53–9.
11. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;44:121–152
12. Nichol G, McAlister F, Pham B, Laupacis A, Shea B, Green M, Tang A, Wells G. Meta-analysis of randomised controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2002; 87: 535–543.
13. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 507–12.
14. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1–11.
15. Gurlek A, Erol C, Basesme E. Antiarrhythmic effect of converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1994; 43: 315–8.
16. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation*. 1998 15; 98: 2765-73.
17. Dostal DE. Regulation of cardiac collagen: angiotensin and cross-talk with local growth factors. *Hypertens*. 2001; 37: 841-4.
18. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–80.
19. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, Konstam MA, Homoud MK, Link MS, et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004; 147: 1061–5.
20. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yussuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 7; 45: 1832-9.
21. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–6.
22. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in



- hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 705–11.
23. Heckbert SR, Wiggins KL. Antihypertensive treatment with ACE inhibitors or beta-blockers and risk of incident atrial fibrillation in a general hypertensive population. *Am J Hypertens* 2009; 22:538-44
  24. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–6.
  25. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
  26. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855–64.
  27. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86-92.
  28. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
  29. Makkar KM, Sanoski CA, Spinler SA. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 31-48.
  30. Galinier M, Pathak A, Roncalli J. Angiotensin receptor blockers and cardiac rhythm disorder *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006; 99: 745-7.
  31. Madrid AH, Escobar C, Rebollo JM, Marín I, Bernal E, Nannini S, et al. Angiotensin receptor blocker as adjunctive therapy for rhythm control in atrial fibrillation: results of the irbesartan-amiodarone trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7: 243-6
  32. Kereiakes DJ, Neutel J, Stoakes KA, Wawerczak WF, Xu J, Shojaee A, et al. The effects of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-hour blood pressure levels in elderly patients aged 65 and older. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 411-21.
  33. Ram CV. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: a review of factorial-design studies. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 177-85.
  34. Barrios V, Boccanelli A, Ewald S, Girerd X, Heagerty A, Krzesinski JM, et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension: the OLMEBEST Study. *Clin Drug Investig*. 2007; 27: 545-58
  35. Nakayama S, Watada H, Mita T, Ikeda F, Shimizu T, Uchino H, et al. Comparison of Effects of Olmesartan and Telmisartan on Blood Pressure and Metabolic Parameters in Japanese Early-Stage Type-2 Diabetics with Hypertension. *Hypertens Res*. 2008; 31: 7-13
  36. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 611–6.
  37. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022–31.
  38. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet*. 1999; 354: 1751–6.
  39. Fogari R, Derosa G, Ferrari I. Effect of Valsartan and Ramipril on Atrial Fibrillation Recurrence and P-wave dispersion in Hypertensive Patients With Recurrent Symptomatic Lone Atrial Fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1034–1039.
  40. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P. Prevention of Recurrent Lone Atrial Fibrillation by the Angiotensin-II Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Normotensive Patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 24-29
  41. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–8.
  42. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85–91
  43. Bollmann A, Tveit A, Husser D. Fibrillatory rate response to candesartan in persistent atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 1138-1144
  44. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 2021-8.



## SÍNDROME CARDIOMETABÓLICO ¿SÍNDROME O MERO AZAR DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ÍNTIMAMENTE IMPLICADOS?

### CARDIOMETABOLIC SYNDROME. SYNDROME OR JUST A CLUSTER OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS STRONGLY INVOLVED BY CHANCE?

**Autor:**

*Escosa Royo Luis.*

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Correspondencia:**

Luis Escosa Royo.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario  
Miguel Servet. Pº de Isabel la Católica 1-3. 50009.  
Zaragoza. España. Tlfno: 976359771.  
E-mail: luisescosaroyo@hotmail.com

## RESUMEN.

El Síndrome Metabólico (SM) se describe como una agrupación de distintos factores de riesgo cardiovascular. En la actualidad es un importante y creciente problema de salud pública, se piensa que el aumento de la carga de la obesidad en los Estados Unidos de América es lo que ha conducido a esta preocupante situación. Los pacientes con SM no sólo tienen riesgo de enfermedad cardiovascular sino de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, 2-3 veces y 5 veces más probable respectivamente. Se han publicado muchas definiciones de SM desde que en 1999 la Organización Mundial de la Salud propuso la primera con la finalidad de introducir el SM en la práctica clínica. Se revisan las definiciones de otros grupos de expertos, debemos decir que no se ha encontrado acuerdo general, pero a pesar de la controversia lo importante es identificar sujetos con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 para concentrar en ellos una terapia intensiva. Varios hechos relacionados con el SM se incluyen en las definiciones, la obesidad central, fuertemente relacionada con la resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica e hipertensión arterial. La prevalencia de SM en la población general en USA en personas de más de 20 años es 20-25%, en pacientes con enfermedad cardiovascular es 50%. En Europa la cifra es menor se ha comunicado un 15%. En niños y adolescentes la prevalencia es 4,2%, mientras que en adolescentes obesos es 28,7%. El principal objetivo para el manejo clínico del SM es reducir el riesgo de desarrollo clínico de enfermedad aterosclerótica.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome metabólico, Obesidad abdominal, Resistencia a la insulina, Enfermedad cardiovascular, Diabetes mellitus tipo 2.

## ABSTRACT.

The metabolic syndrome (MS) has been described as a cluster of different cardiovascular risk factors. Nowadays is an important and rising Public Health Problem, the increasing burden of obesity in The United States of America (USA) is thought to be the cause of this concern. Patients with metabolic syndrome are not



only at increased risk of cardiovascular disease but also for developing type 2 diabetes mellitus, 2-3 times more likely and 5 times respectively. Many metabolic syndrome definitions have been reported since 1.999 when the World Health Organization (WHO) proposed the first one in order to introduce MS into clinical practice. Definitions from other expert groups are revised. We must say that no general agreement is found but the important thing is to identify individuals at increased risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes to focus on intensive therapy. Several issues related with MS are included in the different definitions, abdominal obesity that correlates strongly with insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension. The prevalence of MS in USA general population >20 years aged is 20-25% although in cardiovascular patients is 50%. In Europe the rate is lower so 15% is reported. In Children and adolescents the prevalence is 4,2 % but in obese adolescents is 28,7%. The main goal of clinical management in individuals with MS is to reduce risk for clinical atherosclerosis disease.

#### KEY WORDS

Metabolic syndrome. Abdominal obesity. Insulin resistance, Cardiovascular disease, Type 2 diabetes mellitus.

Los estudios epidemiológicos como el Framingham, han demostrado que los factores de riesgo cardiovasculares en la mayoría de los casos se presentan agrupados. Desde hace mucho tiempo se conoce la existencia de cardiopatía isquémica asociada a dichos factores.

El síndrome cardiometabólico (SM) se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, se asocia a un incremento de cinco veces en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en dos o tres veces la prevalencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) (1) (2). La morbilidad y mortalidad prematura debida a la ECV y la diabetes supone un problema muy importante para los presupuestos sanitarios en muchos países.

Se conoce el SM desde hace muchos años. En 1923, Kylin, médico sueco, describió la asociación entre hipertensión arterial (HTA), hiperuricemia y gota (3).

En 1936, Himsworth indica la existencia de dos tipos de diabetes, la sensible y la resistente a la insulina (4).

Marañón señaló la hipertensión arterial, la diabetes del adulto, la obesidad y posiblemente la gota como estados prediabéticos (5).

En 1947, Vague llamó la atención sobre la obesidad como acumulo excesivo de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad androide o masculina) asociada con hiperuricemia y ECV (6).

Avogaro en 1967 comentó la presencia simultánea de obesidad, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (7).

En 1988, Reaven resalta la importancia clínica del SM como un conjunto de alteraciones metabólicas unidas por el nexo común de la resistencia a la insulina, lo denominó “síndrome X”, pero, no incluyó la obesidad en él (8).

#### DEFINICIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

El SM ha recibido diferentes acepciones: síndrome de resistencia a la insulina (9), síndrome plurimetabólico, cuarteto de la muerte (10), síndrome dismetabólico cardiovascular y más recientemente síndrome metabólico propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11).

El SM es complejo, poligénico, multifactorial en su origen, y los criterios de definición del mismo distan de encontrarse internacionalmente consensuados. De una forma global, podemos decir, que comprende el conjunto de factores de riesgo constituidos fundamentalmente por alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, la HTA, la dislipemia y la obesidad de predominio central, todos ellos bajo la condición fisiopatológica común de la resistencia a la insulina (RI) y la hiperinsulinemia reactiva (12). Además, el SM puede acompañarse de una predisposición a la hipercoagulabilidad determinada por la actividad aumentada del factor VII y el aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno-I (PAI-1) (13), así como de hiperuricemia, sedentarismo, edad avanzada (14) y microalbuminuria (15).

Su definición-diagnóstico viene siendo objeto de controversia desde la primera clasificación realizada por la OMS en 1999 (11), se ha mantenido a lo largo del tiempo y persiste en la actualidad.

En la TABLA-I podemos apreciar la complejidad de la misma. Pasamos a comentar alguna de las características de las diversas clasificaciones que han sido realizadas:

La definición de la OMS en 1999 se basaba principalmente en la resistencia frente a la insulina, era demasiado compleja para su aplicación en el contexto clínico. El concepto de obesidad fue definido por el índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30. La microalbuminuria se consideraba como criterio de SM.

El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) en el mismo año (16), modificó los criterios de la OMS al considerarlos poco prácticos, utiliza las concentraciones de insulina en ayunas, pero excluye a los pacientes diabéticos de la definición de SM. Por vez primera se considera la cintura abdominal (superior a 94

cm en varones y 80 cm en mujeres) como medida de adiposidad sin tener en cuenta el IMC. Determina un valor de triglicéridos en sangre igual o superior a 175 mg/dl (la OMS establece el límite en 150 mg/dl), siendo el dato más sensible para la predicción de la diabetes.

El Adult Treatment Panel III (ATP III) en 2001 (17), presentó la ventaja de mostrar criterios de fácil aplicación en la clínica diaria y se encontraban basados en la evidencia. No incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina, se apoyaba en la glucemia en ayunas igual o superior a 110 mg/dl (similar al EGIR), pero no empleaba la sobrecarga oral de glucosa, hecho que incrementa la prevalencia del SM en un 5% (18). La obesidad abdominal fue el primer criterio incluido reflejando su importancia en el diagnóstico del SM, el perímetro abdominal considerado

OMS, 1999	European Group for the Study of Insulin Resistance, 1999	ATP III, 2001	IDF, 2005 <sup>20</sup>
<p>Diabetes o glucemia alterada en ayunas o intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina (hiperinsulinemia)</p> <p>Más dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obesidad (IMC &gt; 30 o índice de cintura &gt; 0,9 (varones) o &gt; 0,85 (mujeres).</li> <li>Dislipemia: triglicéridos <math>\geq</math> 1,7 mmol/L o colesterol HDL &lt; 0,9 (varones) o 1,0 mmol/L (mujeres).</li> <li>HTA: <math>\geq</math> 140/90 mmHg.</li> <li>Microalbuminuria: excreción de albúmina &gt; 20 <math>\mu</math>g/min o razón albúmina-creatinina <math>\geq</math> 30 mg/g.</li> </ul>	<p>Resistencia a la insulina</p> <p>Más dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obesidad central: circunferencia de cintura <math>\geq</math> 94 cm (varones) o <math>\geq</math> 80 cm (mujeres).</li> <li>Dislipemia: triglicéridos &gt; 2,0 mmol/L o colesterol HDL &lt; 1,0 mmol/L</li> <li>HTA: presión arterial <math>\geq</math> 140/90 mmHg y/o medicación</li> <li>Glucosa en ayunas <math>\geq</math> 6,1 mmol/L</li> </ul>	<p>3 ó más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obesidad central: perímetro de cintura &gt; 102 cm (varones), &gt; 88 cm (mujeres).</li> <li>Triglicéridos <math>\geq</math> 1,7 mmol/L</li> <li>Colesterol HDL &lt; 1,0 mmol/L (varones), &lt; 1,3 mmol/L (mujeres)</li> <li>Glucosa en ayunas <math>\geq</math> 6,1 mmol/L.</li> <li>Tensión arterial <math>\geq</math> 135/85 mmHg</li> </ul>	<p>Obesidad central (circunferencia de la cadera <math>\geq</math> 94 cm en varones europeos, y <math>\geq</math> 80 cm en mujeres europeas)*</p> <p>Más 2 de los siguientes 4 factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertrigliceridemia (<math>\geq</math> 1,7 mmol/L) o en tratamiento específico</li> <li>Descenso del colesterol HDL (&lt; 1,03 mmol/L en varones y &lt; 1,29 mmol/L en mujeres) o tratamiento específico</li> <li>HTA (PAS <math>\geq</math> 130 mmHg o TAD <math>\geq</math> 85 mmHg) o tratamiento</li> <li>Glucemia en ayunas alterada (glucosa en ayunas <math>\geq</math> 5,6 mmol/L) o con diagnóstico previo de diabetes tipo 2.</li> </ul> <p>*Sur de Asia: varones <math>\geq</math> 90 cm, mujeres <math>\geq</math> 80 cm; Japoneses: varones <math>\geq</math> 85 cm, mujeres <math>\geq</math> 90 cm; Chinos: varones <math>\geq</math> 90 cm, mujeres <math>\geq</math> 80 cm; USA: varones <math>\geq</math> 102 cm, mujeres <math>\geq</math> 88 cm.</p>

**Tabla I:** Criterios diagnósticos del síndrome metabólico. Modificado de *Diagnosis and Management of The Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Grundy SM et al. Circulation 2005;112:2735-52 y Foro HDL. Diagnóstico del síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. Clin Invest Arterioscl. 2006;18(6).244-60.*



era bastante alto (superior a 102 cm en varones o superior a 88 cm en mujeres), no tenía en cuenta el IMC. Consideró como factores de riesgo independientes de SM la elevación de los niveles de triglicéridos y el descenso de las HDL dentro del concepto de dislipemia. No hacía referencia explícita a los individuos con cifras normales de tensión arterial (TA) y/o parámetros lipídicos sometidos, en su caso, a la correspondiente medicación hipotensora y/o hipolipemiante, respectivamente. En comparación con los criterios de la OMS, entre los sujetos con SM según los criterios de la ATP III, son menos frecuentes los casos de RI. Los criterios de la ATP III parecen predecir peor la aparición de complicaciones cardiovasculares que el establecido por la OMS (19) (20). No obstante, los datos se encuentran muy lejos de ser concluyentes (21).

La Sociedad Americana de Endocrinología Clínica (AACE) (22) en 2003, recoge los criterios de las otras clasificaciones previamente expuestas y se basa

fundamentalmente en parámetros clínicos. Deja a juicio del médico el número de factores necesarios para establecer el diagnóstico. Respecto al ATP III introduce además de la glucemia basal alterada, la glucosa en sangre a las dos horas de sobrecarga oral de la misma por ser un parámetro de riesgo más sensible y más precoz en predecir la diabetes. Tiene en cuenta una serie de factores de riesgo relacionados con la RI: IMC superior a 25, vida sedentaria, edad superior a 40 años, raza no caucásica, historia familiar de DM2, HTA o enfermedad cardiovascular.

Recientemente la IDF (23) y la American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/ NHBLI) (24), en respuesta a los criterios marcados por la IDF, propone que deben seguir manteniéndose los adoptados por el ATP III, con algunos matices. Estas dos nuevas versiones actualizadas permiten establecer el diagnóstico de SM prácticamente en los mismos pacientes, siendo también similares sus recomendaciones respecto al tratamiento médico.

**TABLA 2. Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation**

Obesidad central

*Perímetro de la cintura<sup>a</sup>: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos*

Más dos cualquiera de los factores siguientes:

Aumento de los triglicéridos:  $\geq 1,7$  mmol/l (150 mg/dl) o *tratamiento específico de esta alteración lipídica*

Disminución del cHDL  
 $< 1,03$  mmol/l (40 mg/dl) en los varones  
 $< 1,29$  mmol/l (50 mg/dl) en las mujeres  
o *tratamiento específico de esta alteración lipídica*

Aumento de la presión arterial  
Sistólica:  $\geq 130$  mmHg  
o bien  
diastólica:  $\geq 85$  mmHg  
o bien  
*tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente*

Incremento de la glucemia<sup>b</sup>  
Glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl)  
o bien  
*diabetes tipo 2 diagnosticada previamente*  
*Si la glucemia en ayunas es  $> 5,6$  mmol/l o  $> 100$  mg/dl, se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome*

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.

<sup>a</sup>Si el índice de masa corporal (IMC) es  $> 30$ , se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.

<sup>b</sup>En la práctica clínica también es aceptable la demostración de la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero en todos los estudios epidemiológicos relativos a la prevalencia del síndrome metabólico se deben utilizar únicamente la glucemia en ayunas y la presencia de una diabetes previamente diagnosticada para evaluar este criterio. Las cifras de prevalencia que también incorporan los resultados de la glucemia a las 2 h se pueden añadir como un hallazgo complementario

**Tabla II:** Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation. Tomado de Zimmet P, et al. Nueva definición del síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes. Rev.Esp. Cardiol. 2005;58(12):1371-6.

**TABLA 3. Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos**

País/grupo étnico	Perímetro de la cintura (como parámetro de la obesidad central)
Europeos	Varones $\geq 94$ cm
	Mujeres $\geq 80$ cm
Asiáticos del sur	Varones $\geq 90$ cm
	Mujeres $\geq 80$ cm
Chinos	Varones $\geq 90$ cm
	Mujeres $\geq 80$ cm
Japoneses	Varones $\geq 85$ cm
	Mujeres $\geq 90$ cm

Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más minuciosos. La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.

**Tabla III:** Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos. Tomado de Zimmet P, et al. Nueva definición del síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes. *Rev.Esp. Cardiol.* 2005;58(12):1371-6.

La IDF (23) en el 2005 Tabla II admite la importancia de la obesidad central o abdominal como elemento clave del diagnóstico de SM y, adopta el valor de corte de la medida de la cintura abdominal por vez primera en función de la etnia a la que se aplique Tabla III. Toma como valor anómalo de glucemia basal alterada el actualmente admitido por la ADA (25), esto es, 100 mg/dl o bien el diagnóstico previo de DM2. Si la glucemia en ayunas es superior a 100 mg/dl, recomienda aunque no cree necesaria para definir la presencia del síndrome, la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral (PTGO). Se incluye la situación del individuo (independientemente del valor de los parámetros analizados), que se encuentre previamente diagnosticado y/o tratado de dislipemia o HTA. La nueva clasificación IDF puede presentar el inconveniente de un incremento apreciable en los sujetos diagnosticados de SM.

Los criterios de la ATP III de 2005 corregidos (24) Tabla IV son muy parecidos a los anteriores. No considera necesario, el incremento del perímetro de la cintura abdominal en pacientes en los que existen otros tres factores de riesgo diagnósticos de SM y, también contempla una disminución del valor umbral del perímetro de la cintura abdominal en lo relativo al riesgo, sobre todo, en las personas de origen asiático-americano.

**TABLA 4. Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute**

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura<sup>a</sup>: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos<sup>b</sup>
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL<sup>b</sup>
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

<sup>a</sup>Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

<sup>b</sup>Los fibratos y el ácido nicotínico son los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con elevación de los triglicéridos y con disminución de las concentraciones de cHDL. En los pacientes que toman cualquiera de estos fármacos se presupone la elevación de los triglicéridos y la disminución del cHDL.

**Tabla IV:** Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute. Tomado de Zimmet P, et al. Nueva definición del síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes. *Rev.Esp. Cardiol.* 2005;58(12):1371-6.



La definición del SM en la población infantil no se encuentra claramente establecida. La dificultad consiste en los cambios que acontecen durante el crecimiento y el desarrollo de los niños y adolescentes, lo que complica la elección de los puntos de corte para los diversos factores de riesgo. Respecto a la obesidad abdominal, no hay valores aceptados del perímetro de cintura en los niños. Algunos investigadores utilizan el IMC z-score, una medida del sobrepeso total (27). Valores de 2-2.5 indican obesidad moderada y superiores a 2.5 obesidad severa. En diversos estudios (26) (27) el sobrepeso en los niños se acompaña de cifras normales de glucemia, por ello, puede ser importante manejar valores de insulina y glucosa en sangre en esta población, ya que muchos casos con factores de SM tienen cifras de glucemia normales (28). En la juventud, el sobrepeso se asocia con aumento de la insulina, así como dislipemia, especialmente elevación de los triglicéridos y descenso del HDL (26). La HTA es reconocida como un importante componente del SM en adultos, su papel en los niños y adolescentes no está esclarecido (28).

La Tabla V puede ofrecer una aproximación al diagnóstico de SM en la población infantil.

## PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia del SM en la población general de los EEUU mayor de 20 años se sitúa en torno al 20-25 % (29) (30). Dicha prevalencia parece ser algo menor en la población europea, siendo próxima al 15 % como ha confirmado el estudio DECORE basado en 11 estudios de cohortes europeos (31).

En los escasos estudios realizados a escala mundial, para comparar la prevalencia con arreglo a los criterios diagnósticos de la OMS, EGIR y ATP III (32), parece haberse encontrado frecuencias más elevadas (33) con la definición de la OMS, especialmente en relación con los varones. En múltiples estudios realizados en EEUU (34), la prevalencia, en general, es variable, si bien muy similar con el empleo de ambos criterios de la OMS y del ATP III, quizás algo superior con el primero de los dos. Cuando se analiza la prevalencia del SM en una serie de estudios de prevención secundaria, se encuentra presente en cerca del 50 % de los pacientes con cardiopatía isquémica o alguna

### Síndrome metabólico en niños y adolescentes.

**Cook et al ( 2003 )(38).**

**Obesidad abdominal.  
PCA > percentil 90.**

**Triglicéridos > 110 mg/dl.**

**HDL < 40 mg/dl.**

**TA > percentil 90.**

**Glucemia en ayunas  
igual o superior  
a 110 mg/dl.**

**Ferranti et al (2004)(39).**

**PCA > percentil 75.  
( según edad y sexo).**

**Triglicéridos > 97 mg/dl.**

**HDL < 45-50 mg/dl.**

**TA > percentil 90.  
( según edad y sexo ).**

**Glucemia en ayunas  
igual o superior  
a 110 mg/dl.**

**Weiss et al (2004 )(27).**

**IMC > percentil 97.**

**Triglicéridos > per. 95.**

**HDL < per. 5.**

**TA > percentil 95.**

**HOMA alterado.**

**PCA: Perímetro de cintura abdominal. IMC: Índice de masa corporal. Per: percentil.  
TA: Tensión arterial.**

**Tabla V:** Criterios del síndrome metabólico en niños. Adaptado de Weiss R, Dzima J, Burgert TS, Tumberlane Wr, Takgali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74. Cook S, Weitzman M, Aninger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.

otra afección vascular. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y el sobrepeso.

En España disponemos de escasos estudios, y oscila entre el 19.3 % según definición de la OMS, el 15.5 % según definición del EGIR y el 14.2 % según la ATP III (35). Los datos más recientes apuntan hacia una frecuencia superior e incluso que existirían variaciones regionales (36). El Registro Nacional del Síndrome Metabólico (Registro MESYAS) promovido por la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología, obtiene una cifra del 10 % para trabajadores activos de ambos sexos (37) (38).

En adolescentes americanos con edades entre 12 y 19 años, Cook (39) encuentra una prevalencia del SM de

4.2% en población general y 28.7% en adolescentes obesos utilizando para su definición los criterios del ATP III.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Los factores subyacentes que promueven el desarrollo del SM son la obesidad, el sedentarismo y las dietas hipercalóricas y ricas en grasas saturadas. Todas las guías terapéuticas para el tratamiento de los componentes individuales del síndrome, hacen especial referencia a la modificación del estilo de vida como primera línea terapéutica. La Tabla VI indica las medidas para el tratamiento y los objetivos marcados por la AHA/NHLBI en el año 2005 (24).

Obesidad abdominal	Objetivo: pérdida de un 7-10% el primer año, seguido de una pérdida de peso continuada o mantenida para un IMC < 25 Kg/m <sup>2</sup> . Recomendaciones: actividad física de intensidad moderada.
Inactividad física	Objetivo: actividad física de moderada actividad. Recomendaciones: ejercicio diario de 30-60 min de intensidad moderada, 5 días a la semana, aunque es preferible actividad diaria.
Dieta aterogénica	Objetivo: reducción de la ingesta de grasas saturadas, ácidos grasos trans y colesterol Recomendaciones: reducir la ingesta de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías, reducción de los ácidos grasos trans, colesterol de la dieta < 200 mg/día, con un total de calorías del 25-35%. La mayor parte de las grasas de la dieta deberían ser insaturadas. Se deberían limitar los azúcares simples.
Fumar	Objetivo y recomendación: cese total del hábito.
Colesterol-LDL	Objetivos: Pacientes de alto riesgo* -LDL colesterol < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) Opción terapéutica-LDL colesterol < 70 mg/dl (1,8 mmol/L) Pacientes de riesgo moderado-elevado †-LDL colesterol < 130 mg/dL (3,4 mmol/L) Opción terapéutica-LDL colesterol < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) Pacientes de riesgo moderado ‡-LDL colesterol < 130 mg/dL (3,4 mmol/L) Recomendaciones: pacientes de alto riesgo-cambios en estilo de vida§ y añadir fármaco que disminuya el LDL-colesterol si es necesario para alcanzar el objetivo LDL colesterol Pacientes de moderado-alto riesgo-cambios en estilo de vida; añadir fármaco que disminuya el LDL-colesterol si es necesario para alcanzar el objetivo cuando el LDL colesterol ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) Pacientes de riesgo moderado-cambios en el estilo de vida; añadir fármaco que disminuya el LDL-colesterol si es necesario para alcanzar el objetivo cuando el LDL colesterol ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L)
Triglicéridos elevados o bajo HDL-colesterol	Objetivo: datos insuficientes Recomendaciones: pacientes de alto riesgo considerar añadir fibratos (preferiblemente fenofibrato) o ácido nicotínico al fármaco que disminuya el LDL-colesterol
Presión arterial elevada	Objetivo: TA < 140/90 mmHg. Para DM o IRC < 130/80 mmHg Recomendaciones: cambios en el estilo de vida; añadir antihipertensivos para alcanzar los objetivos
Glucosa elevada	Objetivo: Mantenimiento o reducción de la glucosa en ayunas si > 100 mg/dL (5,5 mmol/L). Si diabetes HbA1c < 7,0%.
Estado protrombótico	Objetivo: reducción del estado protrombótico Recomendaciones: pacientes de alto riesgo: iniciar dosis bajas de aspirina; considerar clopidogrel si la aspirina está contraindicada. Pacientes de moderado-alto riesgo: considerar dosis bajas de aspirina.
Estado proinflamatorio	Recomendaciones: no hay tratamiento específico.

\*Pacientes de alto riesgo: aquellos con enfermedad cardiovascular establecida, diabetes, o riesgo de 10 años para enfermedad coronaria > 20%.  
†Pacientes de moderado-alto riesgo: aquellos con un riesgo a 10 años del 10-20%. ‡Pacientes con moderado riesgo: aquellos con síndrome metabólico con un riesgo a 10 años < 10%. §Cambios en el estilo de vida incluye pérdida de peso, práctica de ejercicio regular y dieta antiaterogénica.

**Tabla VI:** Objetivos terapéuticos y recomendaciones en el síndrome metabólico. Adaptado de Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. Circulation 2005;112:e285-90.*



El ATP III recomienda que la obesidad sea el principal objetivo terapéutico en los individuos con SM. La primera medida debe consistir en forzar la pérdida de peso con un incremento de la actividad física diaria y reducción de la ingesta calórica. Procurar disminuir entre el 7 % y el 10 % del peso en 6-12 meses, con reducciones de 500-1000 calorías diarias en la dieta habitual y actividad física moderada de 30-60 minutos diarios (caminar rápido), es el objetivo y descende el riesgo cardiovascular global (40). La dieta mediterránea es la ideal (rica en frutas, vegetales, cereales, frutos secos y aceite de oliva), su efectividad es superior a una dieta baja en grasas saturadas (41). Los fármacos antiobesidad tienen una efectividad limitada y la cirugía bariátrica, constituye el último recurso de los pacientes con obesidad mórbida en casos muy seleccionados por el riesgo que implica. Los fármacos bloqueantes específicos de los receptores CB1 cannabinoides, reduce el peso y mejora los factores de riesgo metabólico en pacientes obesos y con sobrepeso, los estudios realizados (54) (55) (56), indican posibilidades como tratamiento del SM. La pérdida de peso disminuye el colesterol LDL y los triglicéridos, aumenta el HDL, descende la tensión arterial y la glucemia reduciendo la resistencia a la insulina (RI) (42).

La RI, primaria o consecuencia de la obesidad, parece un componente fundamental en la génesis del SM. Los ensayos realizados no han demostrado que la utilización de metformina o las glitazonas, aún tratándose de fármacos muy prometedores, consigan una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con SM. La rosiglitazona en el estudio DREAM (43) evidenció una mayor eficacia para prevenir la evolución hacia la diabetes que la metformina o la acarbosea, y similar a la combinación de dieta y ejercicio físico.

La dislipemia de los pacientes con SM debe tratarse intensamente con estatinas (objetivo del colesterol LDL inferior a 70 mg/dl en prevención secundaria (44) (45)). La evidencia actual no sustenta que el SM sea un factor equivalente de riesgo coronario con respecto al objetivo del LDL en prevención primaria. Los ensayos realizados comparando fibratos con placebo (no con estatinas), sugieren que los fibratos reducen las enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con dislipemia aterógena y SM (46) (47). Aún no se disponen de evidencias sobre la mejoría de la ECV con la terapia combinada de estatinas y fibratos más allá de la conseguida con las estatinas

aisladamente, el riesgo de miopatía aumenta bajo el tratamiento combinado (48). En el presente, las indicaciones de la terapia con estos fármacos hipolipemiantes en los pacientes con SM son las mismas que las recomendadas en la población general (44).

La hipertensión arterial de los pacientes con SM obliga al especial cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas. El objetivo del control de la tensión arterial (TA) en personas con SM no se encuentra aún bien establecido. Las guías terapéuticas actuales recomiendan cifras de TA inferiores a 130/80 mmHg en pacientes con DM2 y, éste, podría ser un objetivo razonable en el SM en lugar de valores inferiores a 140/90 mmHg como en la población general. Algunos autores, propugnan la utilización en primer lugar de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) en presencia de SM, por su posible efecto para retrasar el desarrollo de DM2 (49), pero su utilidad no se encuentra aún bien establecida. Hasta el momento, los bloqueantes del SRA no han demostrado ser más eficaces para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con SM o DM2. La combinación diurético/betabloqueante en comparación con inhibidores de la angiotensina (IECAs)/ antagonista del calcio incrementa la incidencia de SM (50).

Los enfermos con SM y riesgo cardiovascular moderadamente elevado, la profilaxis con ácido acetilsalicílico es una opción atractiva para reducir dicho riesgo (51).

En la actualidad no existen fármacos dirigidos a frenar la situación proinflamatoria presente en el SM (medición de la PCR ultrasensible). La reducción del peso, estatinas, fibratos, IECAs y glitazonas disminuyen los niveles séricos de PCR (52) (53).

## DISCUSIÓN

En un reciente informe conjunto de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), se efectúa una serie de puntualizaciones sobre el concepto de SM (57):

- Los criterios diagnósticos pueden ser antiguos o incompletos debido a una definición, que no siempre es racional, de los valores de los distintos parámetros.
- No existe una opinión unívoca sobre la resistencia a la insulina como mecanismo común fisiopatológico

gico subyacente. En este sentido, la inclusión de la diabetes en la definición puede ser cuestionable.

- No disponemos de razones suficientes para incluir o excluir otros factores de riesgo cardiovascular entre las posibles definiciones.
- El riesgo cardiovascular es variable y dependería del peso específico de los factores presentes, por ello, el riesgo asociado al SM podría no ser superior al atribuible a la suma de sus componentes.
- El tratamiento del SM no difiere del que pueda requerir cada uno de sus componentes y, no debería de asumirse como terapia unificadora exclusiva del SM la utilización de fármacos que reduzcan la resistencia a la insulina.

Una serie de preguntas aparecen en la valoración de este complejo cuadro:

¿Cómo definimos el SM? ¿Disponemos de todos los criterios para establecerlo? Una reciente revisión realizada en *The Lancet* (23), indica que los nuevos criterios de la IDF, no constituyen la última palabra. Se espera que sean útiles para identificar a las personas que muestran un riesgo aumentado, y también, para que los estudios de investigación que se realicen en función de los mismos, permitan la definición de índices predictivos con mejor capacidad diagnóstica. Además, los nuevos criterios propuestos por la IDF (23) y la revisión actualizada de la ATP III (24), permiten establecer no solo el diagnóstico de SM en los mismos pacientes, sino que son también idénticas las recomendaciones respecto al tratamiento. Pese a esta aproximación a la realidad clínica del SM, hoy en día sigue persistiendo la duda sobre si nos encontramos realmente ante un síndrome y, lo que es más importante, si la definición de SM tiene una utilidad, o se trata simplemente de un procedimiento para etiquetar y medicar a las personas con dudas sobre esta última necesidad. Han surgido por otro lado recientes artículos (58) (59) que ponen en tela de juicio los criterios de la ATP III para la existencia del SM. Se plantean algunas preguntas como ¿Se necesitan cinco criterios diagnósticos, porqué no seis o dos? ¿Porqué esos cinco criterios y no otros?

¿Porqué se precisa para la existencia del SM de tres de los cinco criterios o uno mandatorio y dos opcionales? ¿Tiene SM el individuo con hipertensión arterial,

hipertrigliceridemia y descenso del HDL colesterol sin obesidad ni intolerancia a la glucosa/diabetes?

¿Que papel juega en el SM la obesidad y la medida de la cintura abdominal? La obesidad generalizada definida por el índice de masa corporal (IMC) se asocia al SM y a la resistencia a la insulina (RI), pero, es la grasa abdominal representada por el perímetro de la cintura, lo que más estrechamente se correlaciona con los componentes del SM (18), hasta tal punto, que se considera en la actualidad un requisito necesario para establecer el diagnóstico del mismo. El perímetro de la cintura abdominal, tiene la ventaja añadida de representar una primera prueba de detección del síndrome, que puede realizarse de manera sencilla y barata en cualquier lugar del mundo. La nueva definición establecida por la IDF, presenta la ventaja de haber incorporado los valores umbrales del perímetro de la cintura abdominal, referidos a los distintos grupos étnicos Ver tabla III. En cualquier caso, el nivel de exceso de adiposidad a partir del cual se desarrollan estas consecuencias metabólicas, es mucho menor en grupos étnicos no caucásicos, como ocurre en las poblaciones asiáticas (60). Esto significa, que deberían de ajustarse los puntos de corte para el perímetro de la cintura abdominal propuestos por el ATP III para los distintos grupos étnicos, aspecto que conlleva una considerable dificultad (61). Por ello, evidentemente, queda establecido que los puntos de corte para considerar que existe obesidad abdominal, mediante la medida de la circunferencia abdominal, debe adaptarse a cada grupo étnico y, no pueden universalizarse las propuestas de la ATP III (102 cm en el varón y 88 cm en la mujer), o las de EGIR (igual o superior 94 cm en varones e igual o superior a 80 cm en mujeres). Tener presente, por otro lado, que la medida de la cintura abdominal puede mostrar dificultades metodológicas y, a veces, es difícil reproducirla con amplias oscilaciones intra e interobservador. Existe controversia sobre cual de las determinaciones, el IMC o el perímetro de la cintura abdominal, es más útil en la práctica clínica para el diagnóstico de SM (3). En un artículo muy crítico realizado por Reaven (58), indica no encontrarse de acuerdo con los nuevos criterios de la ATP III, que valora la obesidad únicamente en razón del perímetro de la cintura (superior a 102 cm en varones y a 88 cm



en mujeres) excluyendo el IMC, lo que considera más simple y efectivo.

¿Es la resistencia a la insulina la única base fisiopatológica del SM?

¿Excluimos la diabetes de la definición del SM?. En este sentido han existido amplios cambios en las sucesivas clasificaciones. La OMS en 1999 consideraba clave para el síndrome la resistencia a la insulina, pero, utilizaba el clamp euglicémico hiperinsulémico y la sobrecarga oral de la glucosa para valorarla, incluía la diabetes mellitus como criterio. El EGIR, ese mismo año, considera fundamental la resistencia a la insulina para la presencia del SM, pero valora el clamp euglicémico de la OMS como poco práctico y recomienda un índice directo de la resistencia a la insulina, el HOMA, que utiliza sólo valores de glucemia e insulinemia basales. Excluía por otra parte a los pacientes diabéticos como criterio de SM. La ATP III en 2001, utiliza el criterio de la glucemia basal igual o superior a 110 mg/dl, lo que no es útil para identificar a los pacientes con resistencia a la insulina dada su baja sensibilidad. La AACE en el 2003, introduce además de la glucemia basal alterada, la glucosa en sangre a las dos horas de la sobrecarga oral, por ser un parámetro más sensible y precoz en predecir la aparición de diabetes. La IDF en el año 2005, desciende como criterio la glucemia en ayunas a la cifra actualmente considerada por la ADA de 100 mg/dl y, recomienda la realización de una sobrecarga oral de glucosa, aunque no sea estrictamente necesaria para definir, en caso de duda, la presencia de SM. También indica como criterio diagnóstico la existencia anterior en el paciente de DM2. La ATP III en el año 2005, actualiza los criterios manteniendo los de la IDF. A este respecto, es necesario matizar, que glucemias en ayunas iguales o inferiores a 100 mg/dl, posiblemente elimina muchos pacientes potencialmente diabéticos, pero, valores entre 100-125 mg/dl, crea una auténtica “pandemia de prediabéticos” (58). Posiblemente, en estos casos, es bueno apoyarse en la sobrecarga oral a las dos horas de la administración de glucosa (valores de tolerancia anormal a la glucosa con cifras iguales o superiores a 140 mg/dl e inferiores a 200 mg/dl), e incluso, en la estimación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c inferior a 7% como criterio de normalidad).

Una serie de preguntas deberá de respondernos el futuro sobre el síndrome metabólico: ¿Nos encontramos ante un síndrome, o la presencia al azar de una serie de factores de riesgo cardiovasculares, con mayor o menor expresión de los mismos según el tipo de individuo? ¿Es la terapéutica igual en todos los casos? ¿Que papel juega la tensión arterial en el SM? ¿Cuál es el punto de corte de la misma? ¿Tiene el mismo valor la tensión arterial sistólica que la diastólica?.

## CONCLUSIONES.

- Desconocemos si existe el síndrome metabólico considerado como tal, o se trata de una “situación metabólica” constituida por una serie de factores íntimamente implicados, que favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
- No existe una definición claramente establecida del síndrome metabólico. Consideramos que los diversos criterios diagnósticos, deben ser adecuados a parámetros clínico-analíticos de fácil valoración por parte del médico.
- La AACE en el año 2003, generó numerosas críticas al excluir la obesidad como elemento principal del diagnóstico de síndrome metabólico. Una ventaja si ofrecía su definición. No se apoyaba en cinco, cuatro, tres o dos criterios, sino, que lo dejaba a juicio del clínico, basado además de en los parámetros habituales, en la consideración de la historia clínica del paciente (edad, raza, tipo de vida, antecedentes personales y familiares de factores de riesgo cardiovasculares, etc.).
- La definición, a nuestro juicio, debe siempre incluir la existencia de obesidad (posiblemente determinada por el índice de masa corporal, siendo el perímetro de cintura abdominal una “ayuda” para la valoración de la resistencia a la insulina) y, las cifras de glucemia en ayunas apoyada, en el caso de duda, por la sobrecarga oral de glucosa (62) o la hemoglobina glicosilada.
- Íntimamente, tenemos el convencimiento de que el tratamiento del síndrome metabólico, consiste en una pérdida adecuada de peso corporal mediante dieta y actividad física mantenidas en el tiempo (63) (64).

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
2. Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. Editorial. *Med J Aust* 2005;183:175-6.
3. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;44:105-27.
4. Himsworth. Diabetes Mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insensitive type. *The Lancet* 1936;18:127-130.
5. Marañón G. "Prädiabetische Zustände". Abhandlungen aus den grenzgebiete der Inneren Secretion. Wissenschaftliche Verlags Buchhandlung Rudolf Novak. 8 Co. Budapest: Leipzig; 1927.p.12-42.
6. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Pres Med.* 1947;30:339-40.
7. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat.* 1967; 4:36-41.
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
10. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
12. Zimmet P, Serjeantson S. The epidemiology of diabetes mellitus and its relationship with cardiovascular disease. En: Lefebvre PJ, Standl E, editores. *New aspects in diabetes, treatment strategies with alpha glucosilasa inhibitors.* Berlin, New York: De Gruyter; 1992. p. 5-21.
13. Herrera Pombo JL. Diabetes mellitus no insulindependiente: etiopatogenia. En: *Avances en diabetes.* Ed. JP Marañes; 1997. p. 37-51.
14. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995; 75:473-86.
15. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Winden E, Groop PH, Teppo AM. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993; 36:642-7.
16. Balkan B, Charles MA, Drirbholm T, Breh-Johnsen K, Wareham-Yudkin JS, Morris R, et al. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and alternative definition of insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28:364-76.
17. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
18. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JL, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Diabetes Association Conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
19. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28:1769-78.
20. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven G, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-200.
21. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:803-9.
22. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237-52.
23. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet* 2005;366:1059-62.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005;112:e285-90.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S5-10.
26. Mo-Suwan L, Lebel L. Risk factors for cardiovascular disease in obese and normal school children: association of insulin with other cardiovascular risk factors. *Biomed Environ Sci.* 1996;9:269-75.
27. Weiss R, Dzima J, Burgert TS, Tumberlane W, Takgali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
28. Yessup A, Arel JS. The metabolic syndrome: look for it in children and adolescents, too! *Clinical Diabetes* 2005;23:26-32.



29. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
30. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
31. Hu G, Quiao A, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; for the DECORE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
32. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Chitson P, Alberti KGGM, Tuomilehto J. Comparison of WHO and NCEP metabolic syndrome definitions over 5 years in Mauritius. *Diabetologia*. 2003;46:A30-68.
33. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
34. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in the US populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:333-50.
35. Martínez de Moretín BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr* 2003;50:324-33.
36. Ascaso JF et al. Foro HDL. Diagnóstico del síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18(6):244-60.
37. Alegría E y col. Prevalencia del síndrome metabólico en la población laboral española. Registro MESYAS. *Rev. Esp. Cardiol* 2005;58 (7):797-806.
38. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, Del Río A, Ferreira I, Alegría E. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry Substudy. *Am J Hypertens* 2006;19:189-196.
39. Cook S, Weitzman M, Aninger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
40. Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO. A cardio-protective "polypill"? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol* 2004;94:162-6.
41. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Paolo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
42. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report, National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;Suppl 2:S51-209.
43. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled Trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
44. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;365:919-28.
45. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake D, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
46. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:339-45.
47. Tenenbaum A, Fisman E, Motro M, Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5:20.
48. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
49. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-65.
50. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-74.
51. Pearson T, Blair S, Daniels S, Eckel R, Fair J, Fortmann S, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
52. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.

53. Nesto R. Sensitive C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810-7.
54. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from RIO-Europe Study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
55. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
56. Vigil Medina L y col. Recomendaciones específicas para el manejo del paciente con síndrome metabólico. *Hipertensión (Madr.)* 2007; 24(3):101-9.
57. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
58. Reaven G. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry* 2005;51(6):931-938.
59. Kahn R. Metabolic Syndrome: Is it a Syndrome? Does it Matter? *Circulation* 2007;115:1806-1811.
60. WHO Expert Consultation. Appropriate body mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
61. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
62. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-3072.
63. De Pablo C, Grima A, Luengo E, Mazón P. Prevención cardiovascular y rehabilitación cardiaca. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007;60 (supl1):68-78.
64. Bes M y Del Río A. Importancia del estilo de vida en la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico. *Rev. Esp. Cardiol. Monográfico* (en prensa).



## FIBRILACION VENTRICULAR SECUNDARIA A QT LARGO ADQUIRIDO.

### VENTRICULAR FIBRILLATION DUE TO ACQUIRED LONG QT SYNDROME.

#### **Autores:**

*José J Salazar González, Joaquín Vellilla Moliner\*,  
Ana Portolés Ocampo, Elisa Blanco González, A  
Asso Abadía, LJ Placer Peralta*

Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

\*Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel  
Servet. Zaragoza

#### **Correspondencia:**

José J. Salazar González. Calle Luis Vives nº 11, esc 1ª,  
3º B. 50006 Zaragoza. E-mail: jjsalaz@gmail.com

#### **ABSTRACT**

Acquired long QT syndrome has a high risk of sudden death and it's very important to make a correct diagnosis and treatment. We present a case of ventricular fibrillation due to this syndrome in an old age woman with hypertensive cardiomyopathy, sinus bradycardia and treatment with amiodarone and furosemide. Several risk factors predispose to this syndrome: women, individual predisposition, structural heart disease, bradycardia, QT prolonging drugs, and hypopotasemia. Prolonged repolarization may cause early afterdepolarizations that can lead to self-limited polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes) and ventricular fibrillation. Symptoms include syncope and cardiac arrest due to ventricular fibrillation. The diagnosis is made evaluating clinical context, drugs and adequate measure of the QT interval. Treatment includes discontinuation of QT prolonging drugs, intravenous magnesium sulfate, maintain serum potassium in the high-normal range, temporary pacing. Patients with sick sinus syndrome or atrioventricular block will require permanent pacing.

#### **KEY WORDS**

Long QT syndrome, ventricular fibrillation, amiodarone

#### **RESUMEN**

El síndrome de QT largo adquirido presenta un alto riesgo de muerte súbita y resulta fundamental un correcto diagnóstico para adecuar el tratamiento. Presentamos un caso de fibrilación ventricular desencadenada por este síndrome en una mujer de edad avanzada, con cardiopatía hipertensiva, bradicardia sinusal y tratamiento con amiodarona y furosemida. El síndrome se desarrolla sobre un perfil clínico predisponente (más frecuente en mujeres, cardiopatía, predisposición individual) sobre el que actúan habitualmente varios factores desencadenantes: bradicardia, fármacos que prolongan el intervalo QT, hipopotasemia. La prolongación de la repolarización ventricular favorece la presencia de pospotenciales precoces que pueden generar arritmias ventriculares polimorfas (torsades des pointes) y fibrilación ventricular. La presentación

clínica son cuadros sincopales de instauración brusca y/o fibrilación ventricular. El diagnóstico se basa en el contexto clínico y farmacológico y en la adecuada valoración del intervalo QT. El tratamiento implica la suspensión de los fármacos implicados, la perfusión iv de magnesio, mantener niveles de potasio en rango normal-alto y la estimulación cardíaca temporal. Una parte de estos pacientes, si presentan bradicardia sinusal o bloqueo aurículo-ventricular, precisarán el implante de un marcapasos definitivo.

### **PALABRAS CLAVE**

Síndrome QT largo, fibrilación ventricular, amiodarona

### **INTRODUCCIÓN**

La parada cardíaca por fibrilación ventricular puede ocurrir en diferentes contextos, siendo lo más frecuente en relación con un síndrome coronario agudo o en relación a cardiopatía isquémica crónica secundario a infarto de miocardio previo. Otras causas de fibrilación ventricular incluyen distintas cardiopatías (miocardiopatía dilatada, hipertrófica, displasia arritmógena de ventrículo derecho, miocardiopatía valvular) así como canalopatías (síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada), preexcitación ventricular. El síndrome de QT largo adquirido es una causa de síncope por torsades de pointes y de fibrilación ventricular con un perfil clínico característico y un tratamiento específico, radicalmente distinto a otras causas de fibrilación ventricular, que hace muy importante realizar un correcto diagnóstico y tratamiento. Presentamos un caso de parada cardíaca por fibrilación ventricular en una paciente con síndrome de QT largo adquirido.

### **CASO CLÍNICO**

Paciente de 79 años, alérgica a penicilina, con antecedentes de HTA, dislipemia, anemia ferropénica, neumonía, artritis reumatoide, diverticulosis colónica. Episodios de fibrilación auricular paroxística con ecocardiograma mostrando ligera dilatación auricular izquierda, ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica moderada con contractilidad global y segmentaria normal. A raíz

de los episodios de fibrilación auricular paroxística se había iniciado amiodarona y anticoagulación crónica. La paciente estaba en tratamiento habitual con amiodarona 200 mg diarios, furosemida 40 mg diarios, acenocumarol, prednisona, candesartán, pantoprazol, carbonato cálcico, colecalciferol, estroncio, clorhidrato de mebeverina.

Acude a urgencias por varios cuadros sincopales de instauración brusca, sin pródromos. Estando en urgencias presenta varios episodios de fibrilación ventricular que son interrumpidos con choques externos de máxima energía. Los episodios se iniciaban con secuencia largo-corto (Figura 1) Se realiza electrocardiograma (ECG) (Figura 2) que muestra ritmo nodal a 50 lpm dissociado de la activación sinusal, con QT muy prolongado. El QT medía 730 ms siendo el QT corregido 666 ms (fórmula de Bazet=  $QT/\sqrt{RR}$ ) La analítica urgente mostró hipopotasemia (K 3,3 meq/l) Ante el diagnóstico de síndrome de QT largo adquirido con episodios repetidos de fibrilación ventricular, ritmo nodal a 50 lpm, se realiza implante de marcapasos transitorio para mantener estimulación ventricular a 80-90 lpm. Asimismo se inició perfusión iv de potasio y de magnesio. Se suspendió el tratamiento previo con amiodarona y furosemida. Con estas medidas sólo presentó algún episodio autolimitado de torsades des pointes en las siguientes 24 horas. Posteriormente quedó asintomática, en ritmo sinusal con progresiva normalización del intervalo QT al corregir los trastornos iónicos y suspender amiodarona En la monitorización persistió bradicardia sinusal, presentando frecuencias cardíacas medias en torno a 50-55 lpm. La figura 3 muestra el ECG 7 días después de ingreso que muestra bradicardia sinusal a 48 lpm, alteraciones de la repolarización en cara anterior, QT 528 ms, QTc 476 ms. Las alteraciones de la repolarización se consideraron en contexto de prolongación del QT, sin datos de isquemia miocárdica. Ante bradicardia sinusal mantenida se indicó implante de marcapasos definitivo bicameral, que quedó programado para mantener estimulación cardíaca siempre por encima de 70 lpm. Al alta asimismo se mantuvo la prohibición de tratamiento con amiodarona y otros fármacos con efecto sobre el intervalo QT, así como de tratamiento diurético sin suplemento de K. Dos años después la paciente está asintomática, no ha vuelto a presentar cuadros sincopales ni eventos arrítmicos graves.

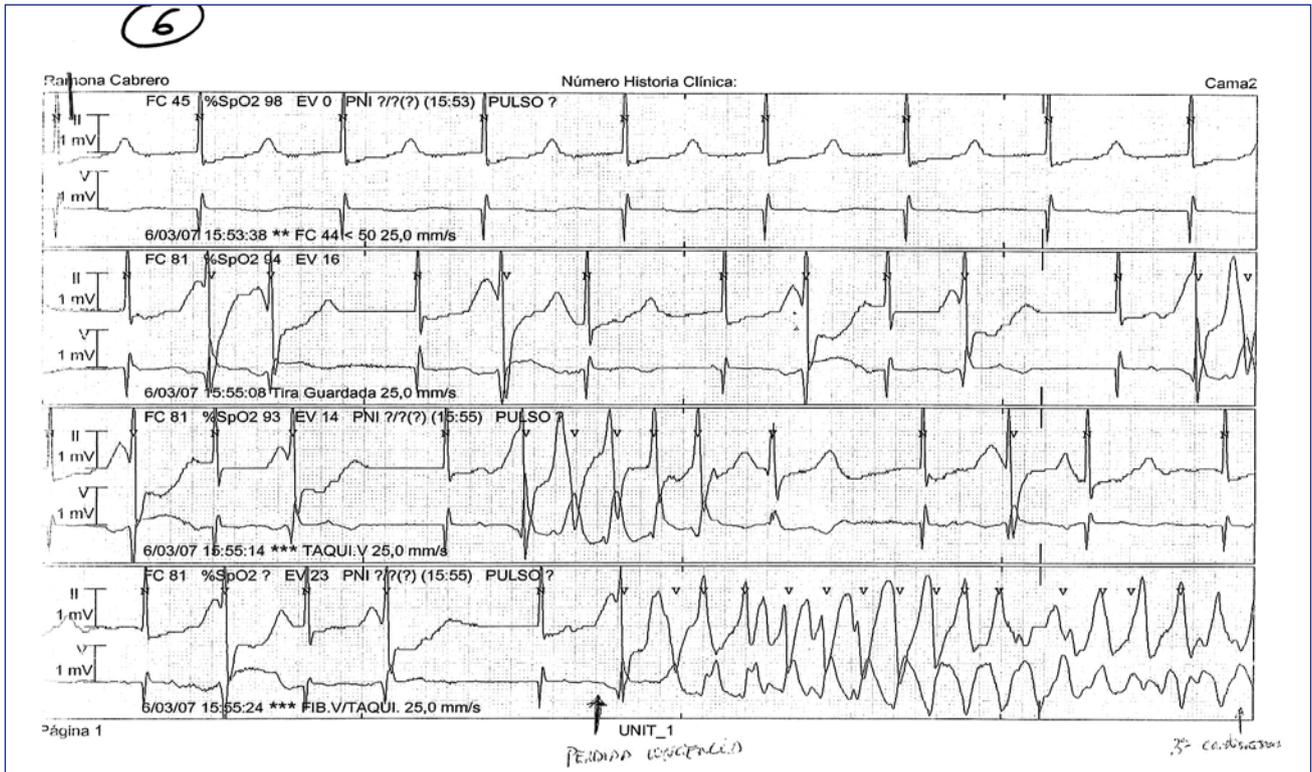


Figura 1: Monitorización electrocardiográfica que muestra ritmo nodal con QTc prolongado, extraestímulos ventriculares que tras secuencia largo-corto desencadenan torsades des pointes y fibrilación ventricular.

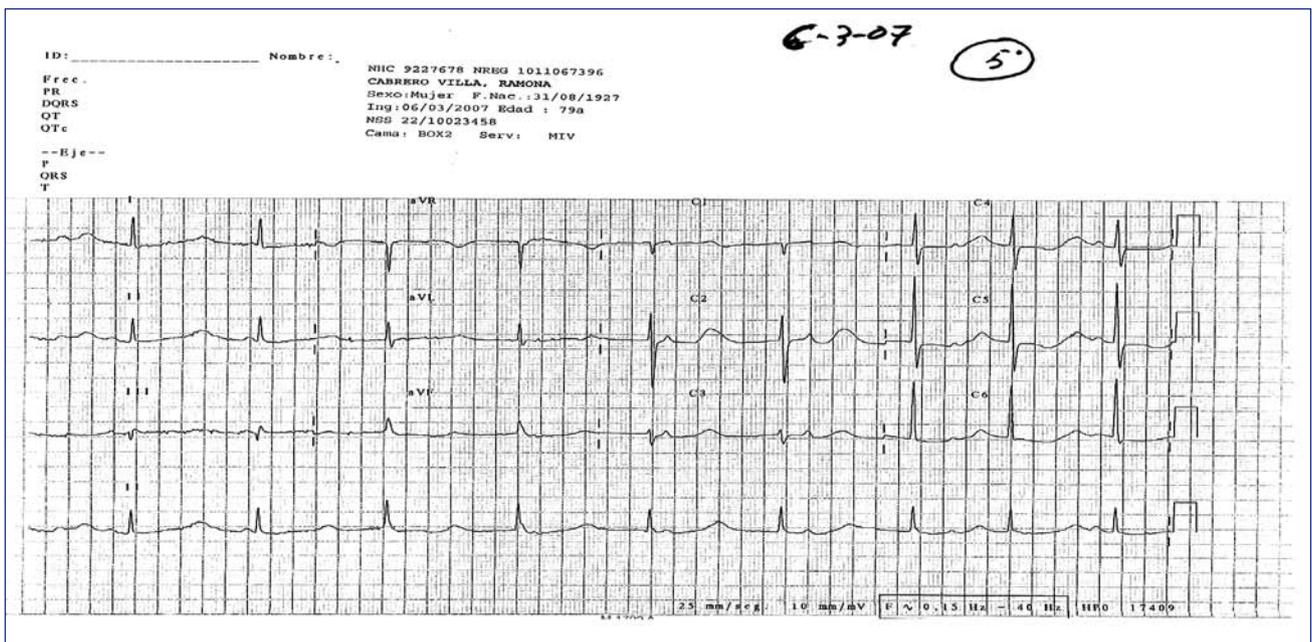
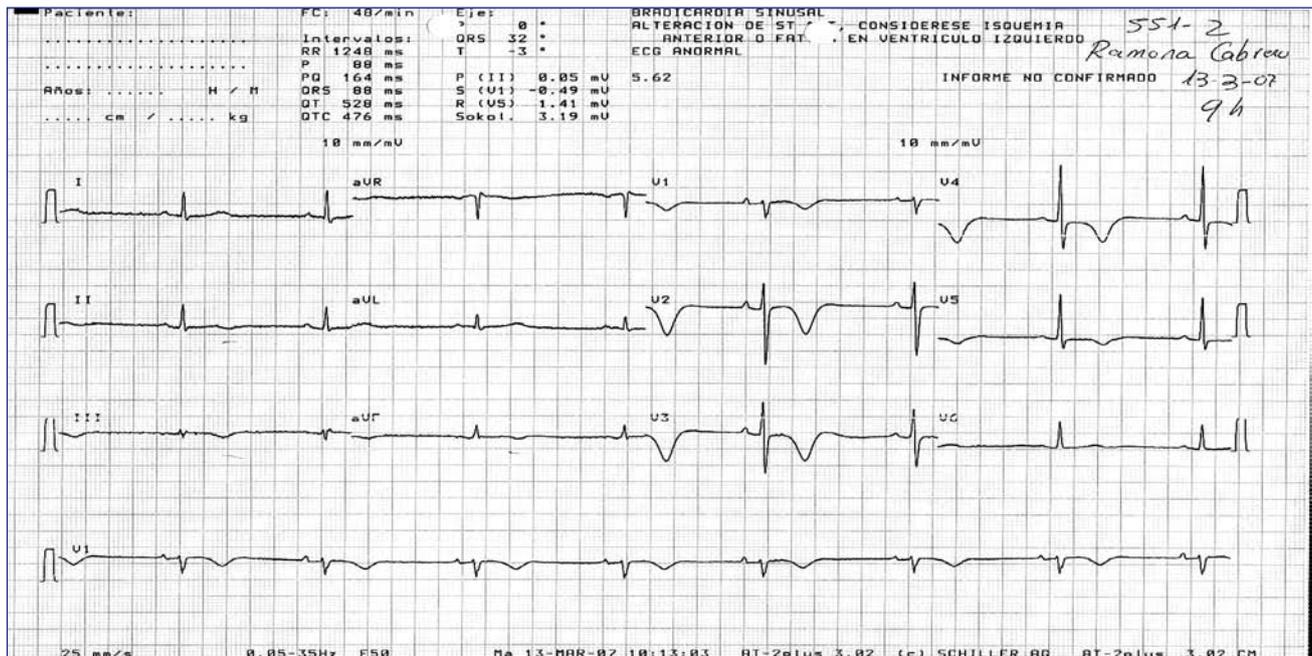


Figura 2: Electrocardiograma de 12 derivaciones realizado tras las desfibrilaciones mostrando ritmo nodal a 50 lpm, disociado de la activación sinusal, con intervalo QT de 730 ms e intervalo QT corregido 666 ms



**Figura 3:** Electrocardiograma de 12 derivaciones realizado 7 días después que muestra bradicardia sinusal a 48 lpm, alteraciones de la repolarización en cara anterior, QT 528 ms, QTc 476 ms.

## DISCUSIÓN

El síndrome de QT largo adquirido es una entidad clínica poco frecuente, pero que puede suponer una situación de extrema gravedad, con riesgo alto de muerte súbita. Existen una serie de causas que originan la aparición de este síndrome: perfil clínico predisponente, cardiopatía, fármacos con efecto sobre el intervalo QT, hipopotasemia y bradicardia.<sup>1,2</sup> El perfil clínico predisponente suele corresponder a mujeres de edad avanzada: la mujer presenta un intervalo QT desde la adolescencia mayor que el hombre y presenta mayor susceptibilidad a desarrollar este síndrome. Existe asimismo una predisposición individual determinada genéticamente, habiéndose descrito grados leves de canalopatías indetectables en ECGs basales (QT basal normal), pero que se manifiestan ante los factores desencadenantes. Son pacientes que no presentan arritmias ventriculares en ausencia de dichos factores<sup>3,4</sup>. La presencia de cardiopatía hipertensiva con hipertrofia ventricular o cualquier tipo de cardiopatía con afectación de la función ventricular es también un factor predisponente. Sobre el perfil clínico y de cardiopatía se suma el efecto de los fármacos con capacidad para prolongar la repolarización ventricular. Los grupos farmacológicos

principales incluidos son los fármacos antiarrítmicos (fundamentalmente clase IA:quinidina, disopiramida y procainamida y clase III: amiodarona y sotalol), diversos antibióticos (macrólidos y en menor medida quinolonas), diuréticos (con efecto mediado por la hipopotasemia, hipomagnesemia que pueden producir), fármacos psiquiátricos (neurolepticos y en menor medida antidepresivos tricíclicos), antifúngicos, antimaláricos, trióxido arsénico, metadona, algunos antihistamínicos<sup>1,2</sup> (Tabla) Respecto a los fármacos antiarrítmicos más utilizados, la amiodarona prolonga el potencial de acción de manera homogénea, por lo que el riesgo de torsades des pointes es bajo en ausencia de otros factores<sup>5</sup>. El Sotalol presenta un riesgo mayor (0.8-3.8%) por lo que se debe vigilar rigurosamente el QT tras su administración, suspendiéndolo si QTc>500-520 ms, y vigilar periódicamente iones, función renal. No es aconsejable su administración en caso de hipertrofia ventricular significativa o función ventricular muy deprimida<sup>1,6</sup>. Hay que tener en cuenta asimismo que muchos de estos fármacos que pueden prolongar el intervalo QT son metabolizados por el citocromo P4503A4, y por lo tanto aquellos fármacos que lo inhiban aumentan también el riesgo.<sup>1</sup> Existen publicadas y actualizadas constantemente



listas precisas de fármacos con su nivel de riesgo de prolongación del QT y arritmias ventriculares asociadas ([www.torsades.org](http://www.torsades.org)) La disfunción hepática aumenta los niveles plasmáticos de algunos fármacos incrementando su riesgo. Además de los fármacos la bradicardia es un factor muy importante que favorece claramente la prolongación del QT. La presentación más habitual es sobre el perfil clínico y/o cardiaco descrito siendo habitualmente necesaria la suma de varios factores desencadenantes (varios fármacos, bradicardia) para poder desencadenar el cuadro con arritmias ventriculares graves asociadas.<sup>1,2</sup> El caso presentado es uno de los perfiles clínicos más habituales: mujer de edad avanzada con cardiopatía hipertensiva, sobre el que actuaron como desencadenantes la bradicardia sinusal, el tratamiento crónico con amiodarona y la hipopotasemia generada por el tratamiento diurético.

Las arritmias ventriculares polimorfás están generadas por pospotenciales precoces. La prolongación del QT está producida fundamentalmente por bloqueo en las corrientes repolarizantes de K (fundamentalmente  $I_{kr}$ ) La prolongación en la duración del potencial de acción favorece la presencia de pospotenciales precoces, mediados por corrientes de calcio, dando lugar a extrasístoles ventriculares. La presencia de dispersión de la refractariedad (prolongación no uniforme de la repolarización en las distintas zonas miocárdicas), hace que estos extraestímulos puedan desencadenar arritmias ventriculares polimorfás autolimitadas (torsades des pointes) o sostenidas desencadenando fibrilación ventricular. El inicio de las torsades des pointes se produce típicamente tras una secuencia largo-corto, que favorece la prolongación del QT y el riesgo arritmico del siguiente extraestímulo.<sup>7,8</sup>

La presentación clínica son cuadros sincopales de instauración brusca, sin pródromos, así como parada cardíaca por fibrilación ventricular.<sup>1</sup> Ante todo paciente atendido por cuadros sincopales con perfil clínico y farmacológico predisponente se debe valorar adecuadamente el intervalo QT, ya que el diagnóstico es fundamental para poder adecuar el tratamiento. El intervalo QT se mide desde el inicio del complejo QRS al final de la onda T. Las ondas U prominentes deben incluirse en la medición si están fusionadas con la onda T. Las derivaciones precordiales V3-V4 son en las que se suele obtener un valor mayor, y son las recomendadas para realizar la medición. El intervalo QT varía en función del tono autonómico, frecuencia

cardíaca, por lo que se recomienda su corrección con la frecuencia cardíaca, mediante la fórmula de Bazett ( $QT_{\text{corregido}} = QT / \sqrt{RR}$ ) Valores de  $QT_c < 440$  ms son normales. Valores entre 440 y 460 en varones, y entre 440 y 470 en mujeres se consideran valores limítrofes. Valores superiores se consideran intervalos QT prolongados.<sup>1,9</sup> Si el paciente está monitorizado durante un episodio podremos documentar arritmias ventriculares polimorfás (torsades de pointes) con inicio típicamente con secuencia largo-corto: un extrasístole ventricular que sigue a una pausa postextrasistólica es el que desencadena la arritmia ventricular polimorfa<sup>1,2</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico se deben interrumpir todos los fármacos que puedan estar implicados. Si se produce taquicardia ventricular polimorfa sostenida o fibrilación ventricular realizar desfibrilación asincrónica inmediata. Se debe pautar sulfato de magnesio iv (bolo 2 gr seguido de infusión 2-4 mg/min), independientemente de su nivel plasmático. La administración de magnesio iv tiene efecto estabilizador sobre la presencia de pospotenciales y eficacia demostrada.<sup>10</sup> Es necesario corregir la hipopotasemia hasta mantenerlo en rango normal alto (4,5-5 meq/l)<sup>1</sup> El siguiente paso es la implantación de un marcapasos transitorio, fundamentalmente en casos de bradicardia significativa asociada y también en casos que han presentado fibrilación ventricular o episodios repetidos de torsades des pointes a pesar de magnesio iv. La sobreestimulación cardíaca a 90-110 lpm reduce el intervalo QT, disminuyendo el riesgo de aparición de pospotenciales y por tanto de arritmias ventriculares polimorfás.<sup>11</sup> El uso de isoproterenol iv para aumentar la frecuencia cardíaca es útil como paso previo a la implantación de un marcapasos transitorio, o si no está disponible la implantación de marcapasos transitorio de forma inmediata<sup>12</sup>. Recordar que el isoproterenol es útil en el síndrome de QT largo adquirido pero no en el síndrome de QT largo congénito. Una vez retirados los fármacos desencadenantes hay que valorar cada caso de forma individualizada, precisando estimulación cardíaca permanente aquellos casos con bradicardia asociada (disfunción sinusal o bloqueo aurículo-ventricular) La experiencia en este tipo de pacientes es que manteniendo frecuencias cardíacas por encima de 70 lpm se evitan las torsades des pointes.<sup>13</sup> Se deben evitar de por vida en estos pacientes la hipopotasemia y los fármacos que prolongan el QT.<sup>1</sup>

A.- FARMACOS CON RIESGO DE TORSADES DE POINTES	B.- FARMACOS CON RIESGO POSIBLE DE TORSADES DE POINTES	C.- FARMACOS CON RIESGO CONDICIONAL DE TORSADES DE POINTES
Amiodarona	Alfuzosina	Amitriptilina
Cloroquina	Amantadina	Ciprofloxacino
Clorpromazina	Atazanavir	Citalopram
Claritromicina	Azitromicina	Clomipramina
Disopiramida	Hidrato de Cloral	Doxepina
Domperidona	Clozapina	Fluconazol
Eritromicina	Felbamato	Fluoxetina
Haloperidol	Flecainida	Galantamina
Metadona	Foscarnet	Imipramina
Pentamidina	Fosfenitoína	Itraconazol
Pimozida	Granisetron	Ketoconazol
Procainamida	Indapamida	Nortriptilina
Quinidina	Isradipino	Paroxetina
Sotalol	Levofloxacino	Sertralina
Terfenadina	Litio	Solifenacina
Terfenadina	Moxifloxacino	Trimetoprim-sulfametoxazol
Tioridazina	Nicardipino	Trimipramina
Trióxido Arsénico	Nilotinib	
	Octreotida	
	Ofloxacino	
	Ondansetron	
	Oxitocina	
	Paliperidona	
	Perflutren	
	Quetiapina	
	Ranolazina	
	Risperidona	
	Roxitromicina	
	Sunitinib	
	Tacrolimus	
	Tamoxifeno	
	Telitromicina	
	Vardenafilo	
	Venlafaxina	
	Voriconazol	

**Tabla 1:** Fármacos, comercializados en España a fecha de junio 2009, con riesgo de prolongación del QT y torsades de pointes. **A:** Fármacos con riesgo de torsades de pointes. Fármacos con riesgo comprobado de poder causar torsades de pointes. **B:** Fármacos con riesgo posible de torsades de pointes. Fármacos que en algunos trabajos se han relacionado con torsades y/o prolongación QT pero sin una evidencia contundente. **C:** Fármacos con riesgo condicional de torsades de pointes. Fármacos que en algunos trabajos se han asociado débilmente con torsades de pointes y/o prolongación QT pero es muy improbable que tengan riesgo en las dosis recomendadas y en ausencia de los siguientes factores de riesgo: medicaciones concomitantes que prolonguen QT, bradicardia, alteraciones hidroelectrolíticas, fármacos que interfieran su metabolismo, síndrome QT largo congénito. Datos obtenidos de Arizona Cert: Center for education and research on therapeutics. Critical Path Institute ([www.torsades.org](http://www.torsades.org))



## BIBLIOGRAFIA

1. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Am Heart J* 2007; 153: 891-9
2. Yap YG, Camm Aj. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-72
3. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, Ronchetti E, Bianchi L, Pinnevaia A et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-6.
4. Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, Sasaki K, Yokoi H et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-74
5. Drouin E, Lande G, Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1063-67
6. Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl H): 88-92
7. De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RH, Hoes AW, Leufkens HG. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 2005; 26: 590-7
8. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current Knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012.
9. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Kaliff RM. Cardiac repolarization : current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002; 144: 769-81.
10. Banai S, Tzivoni D. Drug therapy por torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 206-10
11. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002; 112: 58-66.
12. Viskin S. Torsades de pointes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999; 1: 187-95.
13. Pinski SL, Eguia LE, Trohman RG. What is the minimal pacing rate that prevents torsades de pointes? Insights from patients with permanent pacemakers, *Pacing Clin electrophysiol* 2002; 25: 1612-5



## FÍSTULA PERI-AÓRTICA EN UNA ENDOCARDITIS POR *ENTEROCOCCUS FAECALIS*

### PERI-AORTIC FISTULA IN A *ENTEROCOCCUS FAECALIS* ENDOCARDITIS

#### Autores:

Marcos-Blanco E<sup>1</sup>, Lacambra I<sup>1</sup>, De Escalante B<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza (España)

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza (España)

#### Correspondencia:

Esther Marcos Blanco

Paseo Gran Vía n° 36, 3° izquierda, 50005, Zaragoza.

España. Teléfono: 620592417, Fax: 976239005

e-mail: [esther\\_marcos@hotmail.com](mailto:esther_marcos@hotmail.com)

#### INTRODUCCIÓN:

Una fístula aorto-cavitaria es una de las complicaciones más graves que pueden aparecer en una endocarditis infecciosa, con una mortalidad según algunas series de hasta el 40%. Afortunadamente se ve con poca frecuencia, ocurriendo fundamentalmente sobre válvulas protésicas. El caso que presentamos es bastante atípico al tratarse de una válvula nativa y de un tipo de germen y trayecto fistuloso poco comunes.

#### ABSTRACT:

An aorto-cavitary fistula is one of the most serious complications in an infective endocarditis, with a mortality rate of about 40% in some case series. Luckily it's not frequent and it happens fundamentally in prosthetic valves. The case that we present it's an atypical one because it's about a native valve and a kind of germ and a fistulous tract very unusual.

Paciente varón de 72 años, hipertenso con múltiples antecedentes urológicos (resección trans-uretral de próstata, cistolitotricia, orquitis de repetición ...) al que se había realizado una cistoscopia 15 días antes.

Acude al hospital por fiebre y disnea. De su exploración física destacaba un soplo sistólico rudo de epicentro aórtico y crepitantes bibasales.

En hemocultivos seriados se aísla *enterococcus faecalis* sugiriendo, junto al antecedente de manipulación genito-urinaria, un origen urinario de la bacteriemia.

La ecocardiografía trans-torácica (ETT) evidencia una gran vegetación en la cúspide posterior aórtica y un absceso peri-anular junto con insuficiencia aórtica moderada e hipertensión pulmonar severa.

El estudio trans-esofágico (ETE) al día siguiente muestra ya un trayecto fistuloso en pared aórtica, que comunicaba ventrículo izquierdo con raíz aórtica (Figs. 1 y 2).

En las siguientes horas sufre una rápida inestabilización hemodinámica que establece la indicación de cirugía urgente, con implante de prótesis mecánica en posición aórtica sin complicaciones.



Figura 1



Figura 2

Una fístula aorto-cavitaria es una complicación infrecuente en la endocarditis infecciosa, especialmente sobre válvula nativa, como poco común es *Enterococcus faecalis* como agente etiológico, estando normalmente implicado *Staphylococcus aureus*.

El trayecto es así mismo atípico, al ser lo más frecuente la fistulización a ventrículo derecho. En nuestro caso esta se produjo probablemente por la ruptura del absceso, hecho que coincidió con la inestabilización del paciente.

El uso de la ETE y su superioridad sobre la ETT para detectar este tipo de complicaciones está bien establecido y se debe realizar en cuanto se sospeche: rápida inestabilización hemodinámica y/o sepsis persistente a pesar de adecuada antibioterapia.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J cardiol.* 2006 Nov 1;98(9):1254-60.
2. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):288-97.
3. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):213-4.
4. Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 3;39(7):1204-11.
5. Choussat R, Black A, Bossi I, Fajadet J, Marco J. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J.* 1999 Feb;20(3):232-41.
6. Archer TP, Mabee SW, Baker PB et al. Aorto-left atrial fistula. A reversible cause of acute refractory heart failure. *Chest.* 1997 Mar;111(3):828-31.
7. Tingleff J, Egeblad H et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J.* 1995 Jul;130(1):93-100.



## MIXOMA AURICULAR

### AURICULAR MIXOMA

#### **Autores:**

*Alberto Pérez Murillo, Marta Matamala Adell,  
Luis Ríos Rodríguez, Javier Fañanas Mastrall,  
Manuel Vazquez Sancho, Jose Maria Vallejo Gil,  
Carlos Ballester Cuenca*

Hums Miguel Servet,  
Servicio de cirugía cardiovascular.

#### **Correspondencia:**

Alberto Pérez Murillo  
HUMS MIGUEL SERVET Servicio de cirugía  
cardiovascular. Paseo Isabel la Católica 1-3 50009  
Zaragoza.c/ Zaragoza nº 42 2º izda 50660 Tauste  
Zaragoza. perezmurillo82@hotmail.com

## RESUMEN

Los mixomas auriculares son tumores benignos del corazón que se encuentran en su mayoría en el septo interatrial. Los signos y síntomas clínicos suelen ser poco específicos. El tamaño de la lesión varía mucho de un paciente a otro, generalmente entre 2 y 6 cm. Presentamos un caso de un mixoma en un paciente de 65 años con una localización atípica.

## ABSTRACT

Atrial myxoma is a benign tumour of the heart that occurs primarily in the left atrium. The clinical signs and symptoms may be nonspecific. The size of the lesion differs widely among patients but generally ranges from 2 to 6 cm. We report a case of a atrial mixoma in an 65 year old man with an atypical location.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del corazón son raros, con una incidencia del 0,001% al 0,2% en algunas series de autopsias. Alrededor del 75% de las neoplasias primarias del corazón son benignas y las malignas representan el 25% restante [1,2,3,4,5]. De las neoplasias primarias benignas del corazón cerca de la mitad son mixomas, el resto mayoritariamente son lipomas, fibroelastomas papilares y rabiomiomas. Mientras que los rabiomiomas son los tumores primarios más frecuentes en niños, los mixomas son los tumores primarios que claramente predominan en los adultos [4] con una incidencia de 0,5 a 1 por millón de habitantes [3].

Los mixomas pueden ocurrir a cualquier edad pero son particularmente frecuentes entre la tercera y la sexta década de vida. Esta neoplasia es tres veces más frecuente en el sexo femenino que en el masculino [2,4]. La mayoría de los mixomas ocurren de manera esporádica y sólo alrededor de un 7% tienen base genética aparecen formando parte de síndromes como NAME (nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, ephelides); LAMB (lentigo, atrial myxoma, blue nevi) o el complejo de Carney (pigmentaciones en piel, tumor fibromixóide de la piel, mixoma cardíaco, adenomas endocrinos)[5,2] los cuales tienen mayor frecuencia de recurrencia, entre el 12-22%, respecto a los esporádicos de tan solo el 3%.[5]



Figura 1: Radiografía preoperatoria

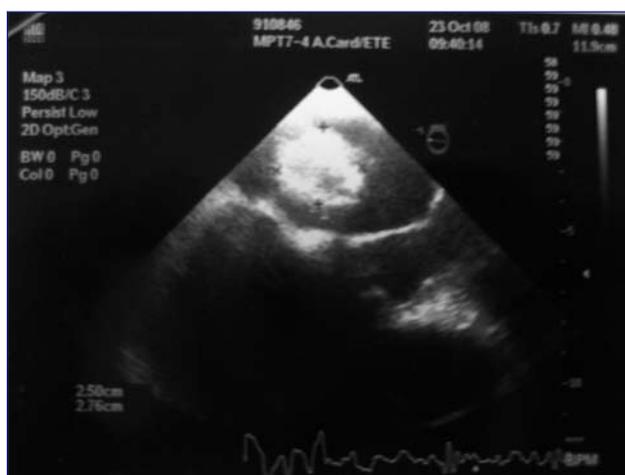


Figura 2: ECO Transesofágico, masa en aurícula izquierda.

El mixoma puede permanecer completamente asintomático hasta que su crecimiento sea lo suficientemente grande como para obstruir la válvula mitral, la tricúspide o provoque embolismos que ocurren en el 40-50%[6] de los pacientes. Las embolias están en relación con mixoma los cuales están producidos por fragmentos de mixoma o trombos que normalmente recubren la superficie del mixoma[5]. Síntomas constitucionales o manifestaciones sistémicas son encontradas en más del 90% de los casos incluyendo fatiga mialgias, artralgias, fiebre, pérdida de peso que pueden ser explicados debido a que estas neoplasias son capaces de secretar factores de crecimiento y una mayor expresión de la interleukina 6.[2,5]

Debido a que este tipo de neoplasia debuta frecuentemente con síntomas poco específicos, su diagnóstico precoz es difícil. Presentamos a continuación un caso clínico, donde el paciente asintomático fue diagnosticado en el estudio de una fibrilación auricular y su localización fue poco común.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón 62 años de edad intervenido de apendicitis y hernia inguinal izquierda y con antecedentes de tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia, úlcera péptica hace 12 años, litiasis renal, ACV isquémico en 1983 y anemia por déficit de ácido fólico.

Cardiológicamente asintomático. En preoperatorio de cataratas se diagnostica de fibrilación auricular. En estudio con ECO transtorácico se observa masa en aurícula izquierda. ECO transtorácico Imagen ecodensa de 22 x 28 mm que se aprecia tanto en plano preesternal como en el apical. En ECO transesofágico se confirma presencia de masa en aurícula izquierda, sin movilidad y que no provoca obstrucción mitral. IM ligera. Velos mitrales normales. Ausencia de flujo lento o de masas en otras localizaciones.

En RM se confirma una masa inmóvil, redondeada en AI de 23x23x23 mm, con base de implantación amplia a nivel del suelo de aurícula izquierda. Imágenes de perfusión artefactadas, lo que impide concluir un diagnóstico. No obstante, en cine parece que existen áreas de captación que inducen a pensar en un mixoma.

Se intervino quirúrgicamente mediante CEC con canulación bicava y apertura de la aurícula izquierda por el surco de Sondergaard, extirpándose el tumor que se encontraba en el suelo de la aurícula entre el anillo mitral y la vena pulmonar inferior derecha. Salida de CEC sin incidencias.

Postoperatorio satisfactorio con ritmo sinusal al comienzo del mismo cayendo a fibrilación auricular a los 3 días que no revierte con medicación pendiente de cardioversión al mes de la cirugía.

## DISCUSIÓN

Los mixomas cardiacos se suelen desarrollar en la aurícula. Muchos mixomas, entre el 60-80%, ocurren en la aurícula izquierda y en menor proporción en la aurícula derecha, alrededor del 4-28%.

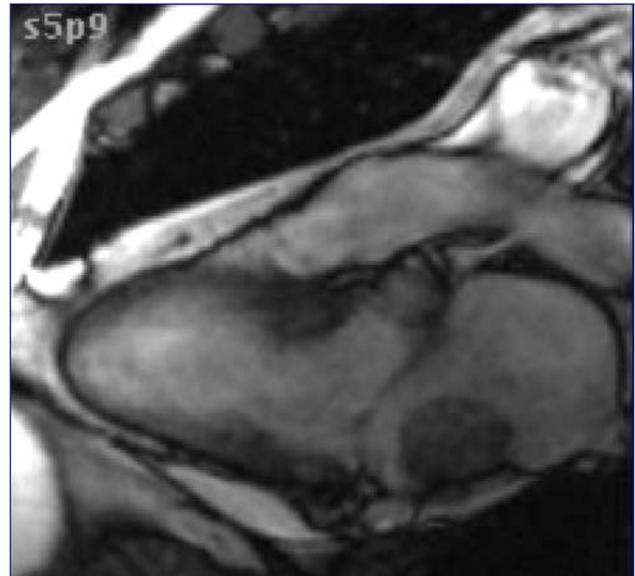
La gran mayoría crecen en el septo interatrial en el borde de la fosa oval. Aproximadamente, menos del 10%, aparecen en otras posiciones de la aurícula izquierda incluyendo la pared anterior, posterior y la orejuela. En raros casos son biatriales creciendo en algunos casos en espejo (desde el mismo

nivel del septointerauricular pero hacia ambas aurículas). Sólo el 3% tienen su origen en el ventrículo izquierdo y el 2% en el ventrículo derecho [6,4,8]. Los mixomas cardíacos en las válvulas cardíacas son extremadamente raros, tanto como lugar de origen primario como de recurrencia. La válvula tricúspide es la más frecuente, seguida por la mitral, la pulmonar y por último la válvula aórtica [3].

Los mixomas múltiples y de localizaciones atípicas ocurren en mayor proporción en los casos de mixoma familiar.[4] Las manifestaciones clínicas difieren en forma e intensidad en dependencia de su localización, tamaño y movilidad. La clínica se puede agrupar en una tríada, que incluye obstrucción intracardiaca, accidentes embólicos y síntomas sistémicos constitucionales [5]. Debido a que los síntomas de los mixomas son inespecíficos su diagnóstico temprano es difícil. La auscultación de los mixomas auriculares varía en dependencia de su tamaño, localización, movilidad, prolapso del tumor a través de las válvulas auriculoventriculares e incluso de la posición del paciente. La típica auscultación del mixoma es conocida como “tumor plop” que se detecta tan sólo en el 15% de los casos. [7] En el electrocardiograma pueden existir hallazgos poco específicos como sobrecarga auricular o hipertrofia ventricular. El ritmo es normalmente sinusal, la fibrilación auricular es muy poco frecuente.[4]

Normalmente el diagnóstico se realiza con la ecocardiografía bidimensional[9]. Para considerar un mixoma cardíaco benigno es importante la localización y la movilidad ya que los tumores malignos rara vez se mueven. La ecocardiografía transtorácica puede no ser capaz de diagnosticar tumores de menos de 5mm y no es muy precisa en cuanto a la localización exacta del tumor por lo que cuando se sospecha un mixoma cardíaco la ecocardiografía transesofágica está recomendada [3].

El principal diagnóstico diferencial del mixoma es el trombo auricular. Los síntomas pueden ser similares particularmente los relacionados con la obstrucción



**Figura 3:** Imagen de Resonancia Magnética, masa en aurícula izquierda.

intracardiaca y la embolización periférica. Además el trombo puede mimetizar los hallazgos ecocardiográficos del mixoma haciendo el diagnóstico diferencial difícil. La determinación precisa de la naturaleza del tumor es importante ya que el tratamiento varía según sea su etiología. El mixoma requiere intervención quirúrgica mientras que para el trombo puede resolverse completamente tras una terapia de anticoagulación adecuada. El uso de anticoagulación puede ser peligroso por el incremento de embolizaciones periféricas en presencia de un tumor cardíaco.[9]

Los tumores de pequeño tamaño pueden ser identificados por TAC o RM. Las ventajas de estas dos técnicas de imagen es que nos proporcionan vistas seccionales del corazón, mediastino, pulmón y estructuras torácicas sin superposiciones en ningún plano. A diferencia de los ultrasonidos el TAC y RM pueden diferenciar la composición del tejido, haciendo posible identificar sólido, líquido, hemorrágico, tejido adiposo o espacio ocupado por tumores.[4] Así en el diagnóstico diferencial entre el trombo y el mixoma, la RM nos proporciona información específica que facilita su diferenciación. En RM las principales características son que existe una alta concentración de agua extracelular; su apariencia heterogénea, con zonas de necrosis,



Figura 4: Radiografía postoperatoria.

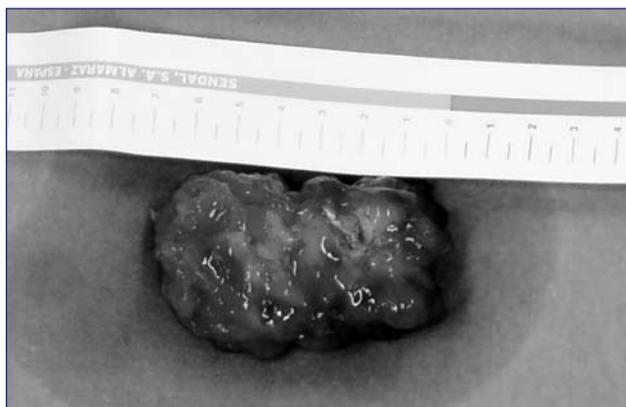


Figura 5: Pieza resecada quirúrgicamente.

hemorrágicas o calcificadas y que al realizar la RM con gadolinio se observa un alta neovascularización [9].

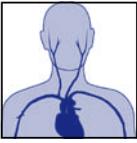
El tratamiento de elección para los mixomas cardíacos es la resección quirúrgica lo antes posible. Con la cirugía se disminuye el riesgo de embolizaciones sistémicas o complicaciones cardiovasculares incluida muerte súbita [6]. El riesgo global de recurrencia es entre el 12-22% para el mixoma familiar y del 3% para el mixoma esporádico [4]. Generalmente la recurrencia suele producirse en la misma localización que el tumor inicial y suele ocurrir entorno 3 meses y 14 años después de la primera operación con un promedio de 4 años [3]. Las causas de la recurrencia suelen ser inadecuada resección, crecimiento en diferentes localizaciones y siembra accidental con fragmentos del tumor durante la resección [7].

## CONCLUSIONES

Debido al hecho que el mixoma cardíaco presenta una baja incidencia y normalmente cursa con manifestaciones cardiovasculares y constitucionales provoca que su diagnóstico sea difícil y postponga el tratamiento quirúrgico, aumentando el riesgo del paciente de sufrir complicaciones como embolias incluso la muerte. El interés de este caso está en la inusual manera de presentarse ya que la fibrilación auricular es rara en estos pacientes y en su localización entre la válvula mitral y las venas pulmonares donde se encuentran menos del 10% de los mixomas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. S. Blackman, A. Patel, B. Bruckner. Cardiac autotransplantation for malignant or complex primary left-heart tumors. *Heart inst J* 2008; 35 (3):296-300.
2. Y. Minwook, F. Graybeal. An echocardiographic confirmed case of atrial myxoma causing cerebral embolic ischemic stroke: a casereport. *Cases journal* 2008; 1:96.
3. N. Sadeghi, S. Sadeghi, A. Karimi. Mitral valve recurrence of a left atrial myxoma. *Eur J cardiothorac surg* 2002; 21: 568-573.
4. K. Reyman Cardiac mixoma. *N. Engl J Med* 1995; 333(24):1610-7.
5. Motta A., Colen Filho E., Borges M., Colen E. Cardiac surgery of emergency for resection of left atrial myxoma. *Rev Bras Cir Cardiovascular* 2008; 23(2):283-287.
6. Ibrahim M. Iliescu C., Safi H., Buja M., Mc Pherson D., Fuentes F., *Text Heart Inst* 2008; 35(2):193-195.
7. M. Buyukates, E. Aktunc. Giant left atrial myxoma causing mitral valve obstruction and pulmonary hypertension. *Can J surg.* 2008; 51 (4):97-98.
8. S. Bjessmo, T. Ivert, Cardiac mixoma 40 years experience in 63 patients. *Amthorac surg* 1957; 63(3):697-700.
9. P. Rhamanian, J. Castillo, D. Adams, F. Filsouf. Cardiac myxoma: preoperative diagnosis using a multimodal imaging approach and surgical outcome in a large contemporary series. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* 6 (2007) 479-483.
10. L. Pérez de isla, R. de Castro, J.L. Zamorano, C. Almarra, R. Moreno, M. Moreno, M.A. García. Diagnosis and treatment of cardiac myxomas by transesophageal echocardiography. *Am J cardiol* 2002; 90:1419-1421.
11. H. Shao, X. Xiao, P. Zhu, Y. Qian, H. Yuan. QA mobile mass a left atrial undifferentiated sarcoma mimicking myxoma: a case report. *Chinese medical journal* 2008; 121 (14): 1339-1341.



## TC MULTICORTE Y ANOMALÍAS CORONARIAS. UTILIDAD INDISCUTIBLE

### MULTISLICED CT AND CORONARY ARTERY ANOMALIES: UNQUESTIONABLE USEFULNESS

**Autores:**

*Elisa Blanco González, Elena Castilla Cabanes,  
Pedro Marcos-Alberca Moreno, José Luis  
Zamorano Gómez,*

Unidad de Imagen Cardiovascular, Instituto  
Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Correspondencia:**

Elisa Blanco González  
E-mail: elisablanca@hotmail.com

### RESUMEN:

Las anomalías coronarias son una entidad clínica poco frecuente cuya incidencia varía entre el 0.3 y el 1.3% de las coronariografías. Presentamos el caso de una mujer de 50 años con dolor torácico atípico y anomalía de la arteria circunfleja.

### SUMMARY:

Coronary artery anomalies are a very uncommon condition occurring in a range of 0.3 and 1.3% of the coronary angiographies. We present a 50 years old woman with atypical chest pain and abnormality of the circumflex artery

Las anomalías congénitas de las arterias coronarias constituyen una entidad poco frecuente cuya incidencia varía según las series publicadas entre el 0,3 y el 1,3% de las coronariografías realizadas habitualmente por sospecha de enfermedad coronaria.

La anomalía coronaria más frecuente es el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el seno de Valsalva derecho. Aunque puede presentar diferentes trayectos, el recorrido interarterial entre la aorta y la arteria pulmonar (pinza aortopulmonar) es el que se asocia con más frecuencia con angor y/o muerte súbita, en especial tras el ejercicio físico intenso.

En nuestro caso, presentamos a una mujer de 50 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y familiares de bypass aortocoronario en un hermano por enfermedad arterial coronaria de tres vasos. La paciente refería clínica de dolor torácico atípico con ergometría no concluyente por escasa capacidad funcional por lo que se le realizó tomografía computerizada multidetector de 64 cortes (TCMD). El hallazgo principal fue el origen anómalo de la arteria circunfleja en seno de Valsalva derecho, con salida independiente de arteria coronaria derecha y en un plano inferior y posterior a ésta (*Figura 1. Plano sagital en seno de Valsalva derecho*). En la *figura 2 (Reconstrucción 3D-esfera nivel de raíz aórtica)* se observa el trayecto de la misma, que discurre posterior a la aorta para dirigirse al surco aurículoventricular y termina dando un ramo



Figura 1

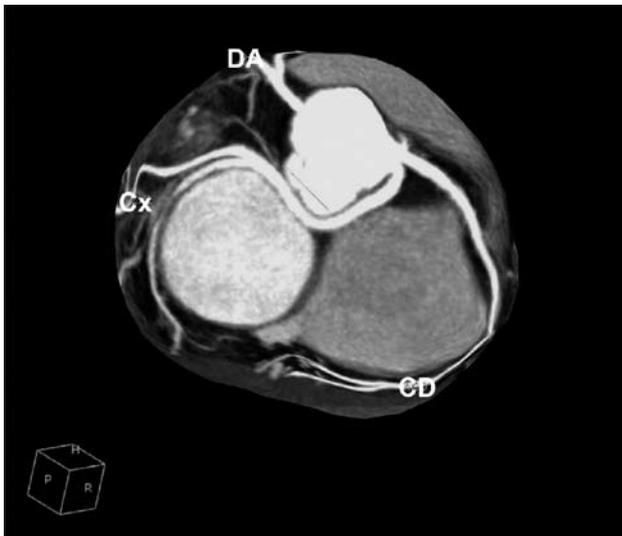


Figura 2



Figura 3

obtusos marginales de escaso calibre en cara lateral de ventrículo izquierdo. En cuanto a la sospecha inicial de enfermedad arterioesclerótica, no se observaron lesiones en ninguna de las arterias. La *figura 3* muestra la reconstrucción 3D del árbol coronario.

Si bien el diagnóstico se realiza habitualmente por angiografía convencional, la TCMD es la técnica que combina una mayor resolución espacial y temporal. La visualización que nos ofrece de todo el trayecto coronario y la relación con las estructuras anatómicas adyacentes, permite descartar en este caso la pinza aortopulmonar como causa de dolor torácico.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Kayalar N, Burkhart HM, Dearani JA et al. Congenital coronary anomalies and surgical treatment. *Congenit Heart Dis* 2009 Jul; 4 (4): 239-51.
2. Kang JW, Seo JB, Chae EJ et al. Coronary artery anomalies: classification and electrocardiogram-gated multidetector computed tomographic findings. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 Jun; 29 (3): 182-94.