

ÍNDICE

ARTÍCULO ORIGINAL

DP/DT DEL VENTRÍCULO DERECHO EN ADULTOS SANOS: FACTIBILIDAD Y VALORES DE REFERENCIA

Spitzer Cano, Ernest; Fuertes Ferre, Georgina; Moreno Uzcategui, Joel; Campos Jordán, Nellys;
Quezada Feijoo, Maribel; López Soberón, Edurne; Domínguez Pérez, Laura;
Guinea Esquerdo, Juan; Macaya Miguel, Carlos; Perez de Isla, Leopoldo

3

ARTÍCULO ORIGINAL

VALORACIÓN INVASIVA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO EN LA SALA DE HEMODINÁMICA. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET CON LA UTILIZACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Eduardo J. Lezcano, Esther Sánchez, Angel L. García-Otín, M^a Luisa Sanz, Teresa Blasco,
M^a Cruz Ferrer, Juan Sánchez-Rubio, Gabriel Galache, José Antonio Diarte, Isabel Calvo.

8

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LÍPIDOS Y PACIENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO

Luengo, E.

16

ARTÍCULO DE REVISIÓN

INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA

Miguel Martínez Marín, Juan Ignacio Pérez Calvo, Isaac Lacambra Blasco,
Eva Moreno Esteban, Juan Pablo Gomollón García, Juan Francisco Cueva Recalde,
Javier Alameda Serrano, Lena del Pilar Castro Figueroa, Francisco Roncalés García-Blanco

24

CASO CLÍNICO

OSTIUM PRIMUM Y DERRAME PERICÁRDICO SEVERO

Javier Alameda Serrano, Juan Francisco Cueva Recalde, Miguel Martínez Marín,
Lena del Pilar Castro Figueroa, Pablo Revilla Martí, Isaac Lacambra Blasco,
Eva Moreno Esteban, Francisco Roncalés G^a-Blanco

35

CASO CLÍNICO

MIOCARDIOPATIA CIRRÓTICA

Castro Figueroa, Lena. Cueva Recalde, Juan Francisco. Alameda Serrano, Javier.
Martínez Martín, Miguel, Matajira Chia, Tatiana. Rodrigo, Gonzalo.
Pelegrín Diaz, Juana. Moreno Eva, Roncalés G^a-Blanco Francisco

40

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

RIGHT VENTRICULAR DP/DT IN NORMAL SUBJECTS: FEASIBILITY AND REFERENCE VALUES

Spitzer Cano, Ernest; Fuertes Ferre, Georgina; Moreno Uzcategui, Joel; Campos Jordán, Nellys; Quezada Feijoo, Maribel; López Soberón, Edurne; Domínguez Pérez, Laura; Guinea Esquerdo, Juan; Macaya Miguel, Carlos; Perez de Isla, Leopoldo 3

ORIGINAL ARTICLE

CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY ASSESSMENT IN THE CATHLAB. UNIVERSITY HOSPITAL MIGUEL SERVET EXPERIENCE IN USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Eduardo J. Lezcano, Esther Sánchez, Angel L. García-Otín, M^a Luisa Sanz, Teresa Blasco, M^a Cruz Ferrer, Juan Sánchez-Rubio, Gabriel Galache, José Antonio Diarte, Isabel Calvo. 8

ARTICLE REVIEW

PATIENTS ON INTERMEDIATE CARDIOVASCULAR DISEASE RISK

Luengo, E. 16

ARTICLE REVIEW

DIASTOLIC HEART FAILURE

Miguel Martínez Marín, Juan Ignacio Pérez Calvo, Isaac Lacambra Blasco, Eva Moreno Esteban, Juan Pablo Gomollón García, Juan Francisco Cueva Recalde, Javier Alameda Serrano, Lena del Pilar Castro Figueroa, Francisco Roncalés García-Blanco 24

CASE REPORT

***OSTIUM PRIMUM* AND SEVERE PERICARDIAL EFFUSION**

Javier Alameda Serrano, Juan Francisco Cueva Recalde, Miguel Martínez Marín, Lena del Pilar Castro Figueroa, Pablo Revilla Martí, Isaac Lacambra Blasco, Eva Moreno Esteban, Francisco Roncalés G^a-Blanco 35

CASE REPORT

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY

Castro Figueroa, Lena. Cueva Recalde, Juan Francisco. Alameda Serrano, Javier. Martínez Martín, Miguel, Matajira Chia, Tatiana. Rodrigo, Gonzalo. Pelegrín Diaz, Juana. Moreno Eva, Roncalés G^a-Blanco Francisco 40



DP/DT DEL VENTRÍCULO DERECHO EN ADULTOS SANOS: FACTIBILIDAD Y VALORES DE REFERENCIA

RIGHT VENTRICULAR DP/DT IN NORMAL SUBJECTS: FEASIBILITY AND REFERENCE VALUES

Autores:

Spitzer Cano, Ernest¹; Fuertes Ferre, Georgina¹; Moreno Uzcategui, Joel²; Campos Jordán, Nellys²; Quezada Feijoo, Maribel²; López Soberón, Edurne²; Domínguez Pérez, Laura²; Guinea Esquerdo, Juan²; Macaya Miguel, Carlos³; Perez de Isla, Leopoldo^{2,3}

- (1) Hospital Universitario Miguel Servet,
(2) Hospital Carlos III (Madrid),
(3) Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Nota: Estudio presentado en el Congreso Europeo de Cardiología en Múnich en Agosto 2012.

Correspondencia:

Ernest Spitzer Cano
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Pº de Isabel La Católica, 1-3, 50009, Zaragoza, España
e-mail: medicinahumana@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: Las guías publicadas en 2010 para valoración de cavidades derechas en adultos desaconsejan el uso del dP/dt del ventrículo derecho para valorar la función sistólica tanto en condiciones fisiológicas como patológicas debido a la escasa información disponible. Nuestro objetivo fue estudiar la factibilidad de obtención de este parámetro en pacientes sanos con insuficiencia tricuspídea ligera y proporcionar valores de referencia.

Métodos: Incluimos 49 pacientes mayores de 18 años de forma retrospectiva con un ecocardiograma normal e insuficiencia tricuspídea (IT) ligera. Delimitamos manualmente el borde del jet de la IT y marcamos la posición correspondiente a 0.5 m/s, 1 m/s y 2 m/s para calcular dos valores de dP/dt. Estudiamos también otros cuatro parámetros de función sistólica.

Resultados: Fue posible calcular el dP/dt VD en 22 pacientes (44.9%). El valor medio obtenido al calcularlo de 0.5 a 2 m/s fue de 552.0 mmHg/s con un mínimo de 375 mmHg/s. Los valores medios de los otros parámetros estudiados fueron: 0.41 ± 0.06 (índice de Tei), 13.5 ± 1.7 (Sa tricuspídea en cm/s), 24.4 ± 3.6 (TAPSE), 2.2 ± 0.3 (aceleración isovolumétrica en m/s²).

Conclusiones: El cálculo del dP/dt del ventrículo derecho es posible en 45% de los pacientes con un estudio ecocardiográfico normal e insuficiencia tricuspídea ligera. El valor medio estimado entre 0.5 y 2 m/s es de 552.0 mmHg/s.

PALABRAS CLAVE:

Ventrículo derecho, dP/dt, función sistólica.

ABSTRACT

Background: Recently published guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults establish that because of the limited data in both normal subjects and pathologic conditions, RV dP/dt cannot be recommended for routine uses. Our aim was to assess the feasibility of obtaining the dP/dt value in normal subjects with mild tricuspid regurgitation and to determine reference values.

Methods: 49 patients were retrospectively enrolled. Patients with 18 years of age or older and normal



echocardiograms with mild tricuspid regurgitation (TR) were eligible. TR velocity-time integral (VTI) was manually traced in order to obtain a high quality border to define the exact position of the pointer at 0.5 m/s, 1 m/s and 2 m/s. RV dP/dt was then calculated. We also studied 4 other echocardiographic parameters of RV systolic function.

Results: 49 patients had a normal echocardiogram with mild TR (11.2%) and RV dP/dt was measurable in 22 patients in this group (44.9%). Mean value from 0.5 to 2 m/s was 552.0 mmHg/s with a minimum of 375 mmHg/s. The mean values of the other systolic parameters were: 0.41 ± 0.06 (Tei index), 13.5 ± 1.7 (Tricuspid Sa, cm/s), 24.4 ± 3.6 (TAPSE), 2.2 ± 0.3 (isovolumic acceleration, m/s^2).

KEY WORDS

Right ventricle, dP/dt, systolic function.

INTRODUCCIÓN:

El dP/dt del ventrículo derecho (VD) fue escrito por primera vez por Gleason y Braunwald en 1962 (1). Registraron los valores máximos del trazado creado por la onda de pulso del VD con un micro-manómetro, los mismos que oscilaban entre 223 mmHg/s y 823 mmHg/s. Treinta años después (2,3), Anconina y col. demostraron que el dP/dt VD podía ser estimado con precisión adecuada a partir de la señal del flujo proto-sistólico de la insuficiencia tricuspídea (IT) obtenida mediante Doppler continuo. Las guías publicadas en 2010 para valoración de cavidades derechas en adultos desaconsejan el uso del dP/dt del VD para valorar la función sistólica en la práctica diaria, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, debido a la escasa información disponible. Nuestro objetivo fue estudiar la factibilidad de obtención de este parámetro en pacientes sanos de ambos sexos con insuficiencia tricuspídea ligera y proporcionar valores de referencia.

MÉTODOS

POBLACIÓN

Estudiamos 439 pacientes consecutivos de forma retrospectiva. Todos ellos fueron remitidos para un estudio ecocardiográfico entre noviembre 2010 y noviembre

2011. Incluimos en el análisis aquellos mayores de 18 años, con ecocardiograma normal e IT ligera. Recolectamos información demográfica, clínica y ecocardiográfica.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de patología en cavidades derechas, hipertensión pulmonar (PAPs > 30 mmHg), trombo-embolismo pulmonar, shunts intra-cardiacos, miocardiopatías, arritmias, enfermedad pulmonar severa, enfermedad hepática asociada a HTAP y deportistas de élite. Confirmamos la normalidad de volúmenes indexados y masa indexada, según sexo. Asimismo, los pacientes debían tener un IMC < 30 kg/m², la PA al momento del estudio <140/90 y la FC por debajo de 100 lpm.

EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

Utilizamos el equipo IE33 con sonda S5-1 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts) y el equipo Artida con sonda PST-30SBT de 1-5 MHz (Toshiba Medical Systems, Japón). Los estudios se llevaron a cabo según las recomendaciones actuales (4,5). Los estudios se almacenaron en el sistema Xcelera R3.2L1 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts). Obtuvimos la integral velocidad tiempo con un trazado manual de

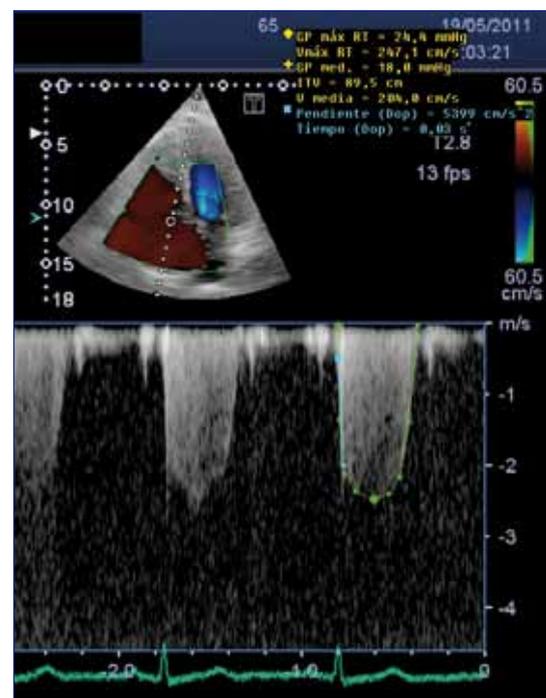


Figura 1: dP/dt del VD calculado entre 0.5 y 2 m/s.

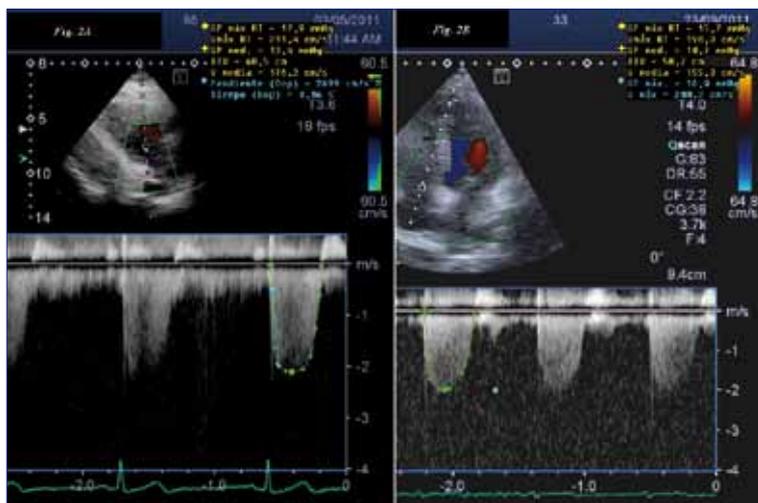


Figura 2a y 2b: No es posible calcular el dP/dt cuando: 2a) la pendiente se hace curva antes de alcanzar la velocidad de 2 m/s y 2b) cuando la velocidad máxima es inferior a 2 m/s.

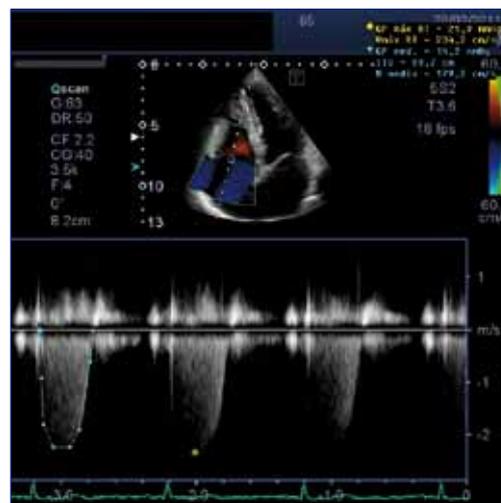


Figura 3: Registro Doppler proto-sistólico de mala calidad para interpretación.

la curva Doppler de la IT. A continuación definimos la localización de la curva en 0.5 m/s, 1 m/s y 2 m/s. Calculamos el dP/dt dividiendo la diferencia de presión entre 2 y 1 m/s (12 mmHg) y entre 2 y 0.5 m/s (15 mmHg) por el tiempo transcurrido en segundos entre 1 y 2 m/s y entre 0.5 y 2 m/s, respectivamente (Imagen 1). El índice de Tei, la Sa tricuspídea, el TAPSE y la aceleración isovolumétrica las obtuvimos según lo establecen las guías (4).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos PASW (versión 18.0, SPSS, Chicago, IL) para hacer el análisis. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar y las variables cualitativas en porcentajes. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS

Mostramos las características clínicas en la Tabla 1. La Tabla 2 muestra los parámetros de cavidades izquierdas y la Tabla 3 de cavidades derechas. El dP/dt del VD pudo calcularse en 22 pacientes (44.9%). Las razones que imposibilitaron su cálculo fueron 1) Velocidad máxima inferior a 2.3 m/s, donde la pendiente se hace curva antes de alcanzar la velocidad de 2 m/s con una consecuente prolongación del dt (Figura 2a) sin ser consecuencia de depresión de la función sistólica. Si la velocidad máxima es inferior a 2 m/s el cénit está por debajo del punto

de medición (Figura 2b); 2) mala calidad del registro Doppler al inicio de la curva de la IT (Figura 3). De acuerdo a esto, clasificamos las curvas en óptimas (4.1%, Figura 1), adecuadas (40.8%) e inadecuadas (55.1%).

El valor medio del dP/dt del VD fue de 552.0 mmHg (IC95% 422.2-681.8) entre 0.5 y 2 m/s y 577.1 mmHg (IC 95% 335.0-799.2) entre 1 y 2 m/s. Los valores máximo y mínimo fueron 375 y 750 mmHg/s; y 400 y 1200 mmHg/s, respectivamente. Dado que la dP es constante, y que el valor dependiente de la función sistólica en la dt, también reportamos los valores obtenidos para dicha variable: la media de la dt de 0.5 a 2 m/s fue 28.2 ms (IC95% 22.3-34.1) y de 23.2 ms (IC95% 16.7-29.7) entre 1 y 2 m/s. Los valores mínimos y máximos fueron 20 y 40 ms; y 10 y 30 ms, respectivamente.

Los valores medios de los otros parámetros estudiados fueron: 0.41 ± 0.06 (índice de Tei), 13.5 ± 1.7 (Sa tricuspídea en cm/s), 24.4 ± 3.6 (TAPSE), 2.2 ± 0.3 (aceleración isovolumétrica en m/s^2), (Tabla 3). Fue posible su determinación en el 63.3%, 100%, 100% y 73.5% respectivamente.

DISCUSIÓN:

Si bien el dP/dt del VD es uno de los parámetros con mayor base fisiopatológica para el estudio de la



Variable	
Hombre / mujer (n/%)	18 (36.7) / 31 (63.3)
Edad (años)	59.0 ± 7.2
IMC (kg/m ²)	24.7 ± 3.0
Frecuencia cardiaca (lpm)	69.4 ± 8.9
Presión arterial sistólica (mmHg)	119.9 ± 12.3
Presión arterial diastólica (mmHg)	74.8 ± 7.5
Hipertensión	18.2 %
Diabetes mellitus	0.0 %
Tabaquismo	9.1 %
Dislipemia	27.3 %

Tabla 1: Características clínicas

Variable	
Masa ventricular izquierda indexada (g/m ²)	73.8 ± 14.1
Volumen telediastólico VI indexado (ml/m ²)	35.4 ± 8.8
Volumen telesistólico VI indexado (ml/m ²)	12.2 ± 3.8
Fracción de eyección (%)	65.6 ± 5.3
Volúmen de la auricular izquierda indexado (ml/m ²)	21.4 ± 4.1
Relación E/A mitral	1.1 ± 0.3
Relación E/Ea mitral	8.8 ± 2.2

Tabla 2: Variables ecocardiográficas de cavidades izquierdas.

Variable	
Area auricular derecha (cm ²)	11.8 ± 2.3
Indice de Tei	0.41 ± 0.06
Sa tricuspídea (cm/s)	13.5 ± 1.7
TAPSE (mm)	24.4 ± 3.6
Aceleración isovolumétrica (m/s ²)	2.2 ± 0.3
Velocidad máxima de la IT (m/s)	2.2 ± 0.3
Gradiente VD-AD máximo (mmHg)	19.9 ± 4.0
Presión de la auricular derecha (mmHg)	3.0 ± 0.3
PAP media (mmHg)	16.4 ± 2.5
PAP sistólica (mmHg)	22.9 ± 3.8
Tiempo entre 0.5 y 2 m/s de la IT (ms)	28.2 ± 5.9
Tiempo entre 1 y 2 m/s de la IT (ms)	23.2 ± 6.5
dP/dt del VD de 0.5 a 2 m/s (mmHg/s)	586.1 ± 237.8
dP/dt del VD de 1 a 2 m/s (mmHg/s)	604.4 ± 258.8

Tabla 3: Variables ecocardiográficas de cavidades derechas

función sistólica de dicha cavidad, su uso rutinario no está recomendado por falta de información en sujetos normales (1-4,7,8) y patológicos. Si bien está disponible desde 1992, no ha sido incorporado en la rutina habitual debido a la existencia de otros parámetros con utilidad clínica probada (1,9,10).

Nuestros resultados muestran que el cálculo del dP/dt del VD es posible en una pequeña proporción de sujetos normales con IT ligera. Más aún, pudimos comprobar que la variabilidad intra- e inter-observador es alta. Sin embargo, dichos parámetros fueron mejores cuando el cálculo se hizo entre 0.5 y 2 m/s, como ha sido señalado por estudios previos (2,3). Su uso está limitado por (2-4): 1) La presencia de IT; 2) En presencia de IT depende de la velocidad máxima y la calidad de la curva Doppler y; 3) aunque no es aplicable a nuestra población, la presencia de IT severa infra-estima los resultados.

Los valores señalados en las guías actuales (4) son consistentes con nuestros datos, con un punto de corte para la anormalidad por debajo de 400 mmHg/s. En nuestra población de sujetos normales, el límite inferior fue de 375 mmHg/s y de 400 mmHg/s para el dP/dt entre 0.5 y 2 m/s; y entre 1 y 2 m/s, respectivamente.

La baja factibilidad y reproducibilidad en sujetos sanos limitan aún más su uso. Es probable que utilizando una velocidad de barrido menor e incorporando determinaciones semi-automáticas disminuya la variabilidad. Se requieren estudios adicionales con mayor número de sujetos sanos y en distintas condiciones patológicas.

CONCLUSIONES:

El cálculo del dP/dt del ventrículo derecho es factible en una pequeña proporción de sujetos normales con insuficiencia tricuspídea ligera (45%). Su valor medio calculado entre 0.5 y 2 m/s fue de 552.0 mmHg/s (IC 95% 422.2-681.8) con un mínimo de 375 mmHg/s.

REFERENCES

1. Gleason WL and Braunwald E. Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. *J Clin Invest* 1962;41:80-91.
2. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, et al. Measurement of right ventricular dP/dt. A simultaneous/comparative hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992;85:1317-21.
3. Anconina J, Danchin N, Selton-Suty C, et al. Noninvasive estimation of right ventricular dP/dt in patients with tricuspid valve regurgitation. *Am J Cardiol* 1993;71:1495-7.
4. Rudski LG, Lai W, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
5. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:438-448.
6. Shewan LG and Coats AJ. Ethics in the authorship and publishing of scientific articles. *Int J Cardiol* 2010;144:1-2.
7. Imanishi T, Nakatani S, Yamada S, et al. Validation of continuous wave Doppler-determined right ventricular peak positive and negative dP/dt: effect of right atrial pressure on measurement. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun;23(7):1638-43.
8. Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T, Yamagishi M, Sunagawa K, Miyatake K. Right ventricular dP/dt/P(max), not dP/dt(max), noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Feb;15(2):136-42.
9. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010 Apr 30; 140(3):272-8.
10. Bernard A, Donal E, Leclercq C, et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011 May 5; 148(3):289-94.v



VALORACIÓN INVASIVA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO EN LA SALA DE HEMODINÁMICA. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET CON LA UTILIZACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY ASSESSMENT IN THE CATHLAB. UNIVERSITY HOSPITAL MIGUEL SERVET EXPERIENCE IN USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Autores:

Eduardo J. Lezcano, Esther Sánchez, Angel L. García-Otín, M^a Luisa Sanz, Teresa Blasco, M^a Cruz Ferrer, Juan Sánchez-Rubio, Gabriel Galache, José Antonio Diarte, Isabel Calvo.

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Laboratorio de investigación molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Avda Isabel la Católica 1, 50009, Zaragoza.

Correspondencia:

Eduardo José Lezcano Callén
Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Servicio de Cardiología.
Teléfono 976765500 (Extensión 5155, 5160). mail:
eduardo.lezcano@gmail.com

RESUMEN

Introducción y Objetivos. La enfermedad vascular del injerto cardíaco (EVI) se caracteriza por un engrosamiento difuso de la capa íntima arterial. Es la principal causa de muerte de estos pacientes a partir del primer año del trasplante. Tanto la coronariografía como la ecografía intravascular (IVUS) son las herramientas más utilizadas para su diagnóstico aunque la IVUS es más sensible para el diagnóstico de EVI, siendo además predictor de eventos adversos. La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una técnica de imagen tomográfica óptica con un gran poder de resolución espacial, y que ha demostrado ser muy útil y fiable en el diagnóstico de la arteriosclerosis clásica. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la (OCT) como herramienta para el diagnóstico de EVI de una forma precoz.

Resultados y Conclusiones. La OCT en la valoración de la EVI, es una técnica segura y fiable, que muestra buena variabilidad inter e intraobservador y que identifica bien el engrosamiento intimal, y los diferentes componentes de la placa. La OCT es más sensible que la simple coronariografía, que en nuestro estudio tiene una sensibilidad del 31%.

PALABRAS CLAVE

Trasplante cardíaco. Enfermedad vascular del injerto. Tomografía de Coherencia Óptica

ABSTRACT

Introduction and Objectives. Cardiac allograft vasculopathy (CAV) characterized by thickening of the intimal arterial layer and diffuse luminal narrowing, is a major determinant of long-term mortality in cardiac transplant patients. Coronariography and Intravascular Ultrasound are widely used diagnostic tools, with better accuracy showed by IVUS, that gives prognostic information. Optical Coherence Tomography (OCT) is a tomographic imaging technique with high spatial resolution which is useful and reliable for classical atherosclerosis diagnosis. The goal of the study is to evaluate the accuracy of the OCT when used as a diagnostic test for CAV.

Results and Conclusions: OCT is a safe and useful tool, that has good intra and inter-observer variability, and

identifies different plaque components. OCT shows better diagnostic accuracy than normal angiography (sensitivity 31%).

KEY WORDS

Heart transplant, cardiac allograft vasculopathy, optical coherence tomography

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular del injerto cardiaco (EVI) es una forma de enfermedad arterial coronaria propia de los receptores de trasplante cardiaco, que se caracteriza por proliferación fibroelástica de la íntima y remodelado vascular. A diferencia de la arteriosclerosis (un proceso más focal que afecta a los vasos epicárdicos generalmente de forma excéntrica y en segmentos proximales), la EVI se caracteriza inicialmente por un engrosamiento difuso de la íntima tanto de las arterias epicárdicas como de las arterias intramiocárdicas del corazón trasplantado y posteriormente por estrechamiento luminal y oclusión de las pequeñas arterias^{1,2}.

Su diagnóstico en el primer año post-trasplante es predictor independiente de mortalidad al 5º año, siendo además la principal causa de muerte de estos pacientes a partir del primer año del trasplante³.

Tanto la coronariografía como la ecografía intravascular (IVUS –*intravascular ultrasound*–) son las herramientas que hasta el momento gozan de mayor aceptación para su diagnóstico. Se recomienda realizar una coronariografía en las primeras 4-6 semanas tras el trasplante, al año, y cada 3 o 5 años posteriormente. El IVUS es más sensible que la simple coronariografía para el diagnóstico de EVI, siendo además predictor de eventos, aunque presenta limitaciones para diferenciar diferentes componentes de la placa y la transición íntima-media. Por otra parte existen múltiples limitaciones para diferenciar la placa arteriosclerótica del engrosamiento intimal por vasculopatía del injerto, que además en muchas ocasiones, son dos procesos que coexisten^{4,5,6}.

La OCT es una técnica de imagen tomográfica óptica, interferométrica (combina la luz de diferentes receptores para obtener una imagen de mayor resolución), que ofrece una penetración de milímetros (aproximadamente 2-3 mm) y una resolución axial y

lateral de escala micrométrica, proporcionando nuevas perspectivas en la valoración de la placa, así como del resultado agudo y crónico de los stents, entre otras. Existe una alta correlación entre la medición del área luminal realizada por OCT in vivo y los datos histológicos del vaso y la placa de ateroma, superior a la observada con IVUS⁷.

La OCT es el único instrumento disponible en el momento actual con la resolución necesaria para medir el espesor de la capa colágena sobre la placa, con buena correlación histológica. También identifica características de la placa vulnerable, además de la capa fibrosa fina, como el contenido en lípidos, calcio y macrófagos⁸.

En nuestro centro, de una forma protocolizada desde el año 2010, la OCT se utiliza como parte del protocolo de estudio invasivo en la sala de hemodinámica de los pacientes trasplantados (registro de presiones por cateterismo derecho, toma de biopsias cardiacas, en ocasiones coronariografía, ventriculografía...).

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) como herramienta para el diagnóstico de EVI de una forma precoz.

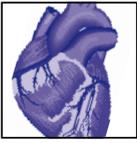
MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio ha incluido a todos los pacientes trasplantados en nuestro centro a los que se les ha realizado coronariografía desde febrero de 2010 hasta agosto de 2012 según protocolo de control durante el seguimiento y también por haber presentado algún evento clínico o empeoramiento de su función ventricular.

Se han obtenido datos demográficos, analíticos y ecocardiográficos de todos ellos.

El ecocardiograma transtorácico se ha realizado siguiendo las actuales recomendaciones para el registro de los patrones diastólicos mediante el análisis de la señal doppler del llenado y el movimiento anular mitrales. Definimos disfunción ventricular si la FEVI estimada es inferior a 55% y/o presenta criterios de disfunción de ventrículo derecho como la dilatación y la disminución del TAPSE (Mor-Avi, Lang et al. 2011).

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria selectiva se han realizado utilizando el abordaje vascular por arteria femoral mediante catéteres 6F, con 5 proyecciones estándar para coronaria izquierda y



al menos 2 proyecciones ortogonales para CD, tras inyección de 200 microgramos de nitroglicerina. Se utiliza el angiógrafo digital con detector plano Philips Allura Xper FD10. Posteriormente se han revisado las coronariografías realizadas durante el seguimiento de los pacientes comparándolas con las realizadas en el mismo procedimiento que la OCT. No se han utilizado medidas directas de cuantificación angiográfica. La interpretación de las lesiones coronarias se registra como (simplificando la clasificación de Gao¹): normal; tipo A con estenosis focales en los vasos principales; o tipo B cuando existe estrechamiento difuso concéntrico con afectación de segmentos medios o distales, así como aquellas lesiones no clasificadas como tipo A.

La adquisición de las imágenes de OCT se realiza mediante técnica no oclusiva previa anticoagulación con 5000 unidades de heparina sódica e infusión intracoronaria de 200 microgramos de nitroglicerina. Se utiliza la sonda ImageWireTM de 0,019" (LightLab Imaging, Wesford, Massachussets, estados Unidos) con pullback motorizado a velocidad constante e inyección continua de contraste. Las mediciones del lumen se realizan con el software para análisis disponible (LightLab Imaging, Wesford, Massachussets, estados Unidos). Se estudia la arteria coronaria descendente anterior, analizando el tramo desde la última diagonal hasta el ostium. Las mediciones se realizan en los 5 puntos de mayor engrosamiento intimal con una diferencia mínima entre los cortes de 10 mm, salvo rama lateral, cogiendo como referencia el *frame* (*sección*) distal y proximal del pullback para posterior análisis de la variabilidad inter e intraobservador. Además se analizan aspectos relacionados con la placa aterosclerótica, como es su composición y distribución, en base a los tipos histopatológicos visualizados por OCT: hiperplasia intimal, fibrosa, fibrolipídica, fibrocalcificada, y fibroateroma.

Se excluyen del análisis los *frames* en que no son identificables al menos 270° de la circunferencia del borde luminal o artefactos severos (por incompleto lavado de sangre o distorsión por rotación no uniforme).

En base a la clasificación de ecográfica de Stanford (tabla 1) los pacientes se han clasificado de acuerdo con el grosor medio de la íntima que se ha medido. Dado el tamaño pequeño de la muestra actualmente se decide

establecer el punto de corte para proliferación intimal severa en 0,5, que tiene valor pronóstico, como se describe en las actuales guías de práctica clínica, para evitar la dispersión de los datos⁴.

La terapia inmunosupresora de mantenimiento se ha basado en metilprednisolona, tacrolimus y mofetil-micofenolato. En algunos casos se ha utilizado ciclosporina y everolimus. El rechazo celular agudo se ha considerado como la presencia de grado superior a 1R o que haya precisado tratamiento con corticoides intravenosos decidido por su cardiólogo responsable.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico SPSS versión 16. Los resultados de las variables continuas se expresan en media \pm DE, mediana y valores máximos y mínimos; las variables categóricas en frecuencia y porcentaje. Los datos se analizan para comprobar normalidad y homogeneidad de varianza mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Levene. La variabilidad interobservador se ha estimado mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase de las medias de MIT y MLA en una muestra aleatoria de determinaciones. El análisis de los determinantes del engrosamiento intimal se realiza utilizando el análisis de la correlación de Pearson para variables continuas y el test de la t-Student para variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ se considera significativo.

RESULTADOS

Desde el inicio del programa de trasplante en el año 2000, se han realizado 112 trasplantes cardíacos hasta la fecha, de los cuales, y durante el último año y medio se han estudiado con OCT 29 pacientes en el momento de realización de la coronariografía según está especificado en el protocolo de seguimiento (a 1 de los pacientes al que se le realizó coronariografía, no se pudo realizar estudio de coherencia óptica, por motivos técnicos). De estos 29 pacientes, hay 8 que tienen más de 1 estudio por OCT con diferencia de al menos 1 año entre ellos, siendo un subgrupo de estudio de especial interés ya que nos permite valorar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 3.

No se han registrado eventos adversos en relación con la utilización de la OCT en los 36 estudios realizados.

La cantidad de contraste (entre 12 y 32 cc) administrada no supone un perjuicio para ninguno de ellos aun partiendo de una función renal anormal (tabla 4)

Se ha realizado cateterismo derecho con toma de biopsias cardíacas y registro de presiones intracavitarias en todos los estudios. La distribución de patrones hemodinámicos restrictivos y su relación con los datos del ecocardiograma (disfunción ventricular, patrón de

llenado persistentemente restrictivo), y la presencia de signos de rechazo en la muestra biopsiada se muestran en la tabla 5.

De las 36 coronariografías realizadas en este grupo de pacientes, hemos observado enfermedad arterial coronaria en 6 de ellos (4 con una afectación tipo A, más focal y discreta, y 2 con afectación más difusa, tipo B). La distribución de la enfermedad vascular del

CLASIFICACIÓN DE STANFORD DE LA VASCULOPATÍA DEL INJERTO POR IVUS

Grado 0, sin evidencia de engrosamiento intimal
Grado 1, mínimo, engrosamiento <0.3 mm afectando a <180° de la circunferencia del vaso
Grado 2, ligero, engrosamiento >0.3 mm afectando a ≥180° de la circunferencia del vaso
Grado 3, moderado, engrosamiento de 0.3 to 0.5 mm, o de 0.5 a 1 mm afectando a <180° de la circunferencia del vaso
Grado 4, severo, engrosamiento >0.5 mm afectando ≥180° de la circunferencia o >1 mm

Tabla 1: Clasificación de Stanford de la EVI según los hallazgos del IVUS

CRITERIOS PARA INTERPRETACIÓN DE IVUS TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO

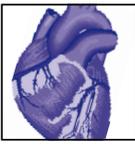
Normal		Anormal
Estudio basal a las 4-6 semanas del trasplante	0,2-0,50 mm de grosor intimal	Cualquier lesión 0,5 mm sugiere enfermedad del donante
Estudio 1 año post-trasplante	sin cambios	Cualquier incremento > 0,5 mm en el grosor intimal con respecto al estudio basal sugiere enfermedad vascular acelerada y tiene un pronóstico adverso

Tabla 2: Criterios para interpretación de IVUS tras el trasplante cardiaco. Modificado de ISHLT guidelines for the care of heart transplant recipients (Costanzo, Dipchand et al. 2010)

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Variable	Mediana	Min	Max	Variable	Frec	%
MIT medio	,5550	,11	1,15	Etiología isquémica	11	39,3
MLA medio	9,0720	4,77	16,72	Rechazo agudo	6	21,4
Edad Donante	42,50	15	56	EVI angiográfica	3	10,7
T° postTx	24,500	1,5	136,5	Disfunción ventricular	2	7,1
Triglicéridos	121,00	65	266	Restrictivo persistente	3	10,7
Colesterol	178,50	145	313	Reactivación CMV	3	10,7
HDL_colesterol	51,00	40	93	Sexo Femenino	8	28,6
LDL_colesterol	100,00	64	214	HTA	15	53,6
Filtrado Glomerular	67,00	40	123			
Variaciones BNP	-22,50	-997	5575			

Tabla 3: Características basales (mediana y valores mínimo, máximo)



CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO CON OCT	
Cantidad de contraste/estudio/paciente	min 14 cc – máx 32 cc
Complicaciones del procedimiento (isquemia, arritmias...)	0
Pacientes con eFGR < 60 mL/min/1,73 (MDRD) previo	9 (31%)
Complicaciones tras el procedimiento (incluida nefropatía por contraste)	0

Tabla 4: Características de la utilización de OCT

ASPECTOS DINÁMICOS DEL INJERTO Y RECHAZO						
Cateterismo	Patrón restrictivo persistente eco		Disfunción ventricular		Rechazo AP	
	Normal	Restrictiv	FEVI normal	Disfunción VI	Normal	Rechazo AP
Restrictivo	2 (66,6%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	1 (33,3%)	0 (0%)	3 (100%)
No Restrict	27 (90%)	10 (10%)	31 (93,9%)	2 (6,1%)	28 (84,8%)	5 (15,1%)

Tabla 5: Patrón restrictivo hemodinámica, características ecocardiográficas y rechazo histológico.

ENFERMEDAD VASCULAR Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN				
Coronariografía	T°Tx_1año		MIT medio 0,5	
	< 1 año	> 1 año	< 0,5	≥ 0,5
Lesiones B (2)	0 (0%)	2(100%)	0 (0%)	2(100%)
Lesiones A (4)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
Normal (30)	4 (13,3%)	26 (86,7%)	15	15

Tabla 6: Coronariografía, T° evolución y grosor intimal > 0,5 mm

injerto clasificando a los pacientes en función del grosor intimal se muestran en la tabla 6.

La sensibilidad y la especificidad de la coronariografía para detectar el engrosamiento intimal severo (>0,5 mm con afectación superior a 180° o > 1 mm) es de S= 5/16 (31%), E= 19/20 (95%).

En el grupo de pacientes clasificados como normales o con proliferación intimal mínima:

- la apariencia del vaso es típicamente la de “3-capas”: íntima, media y adventicia. La íntima y la adventicia tienen un aspecto más brillante por su mayor contenido en colágeno (figura 1).
- angiográficamente ninguno presenta enfermedad arterial coronaria.

En el grupo de los pacientes clasificados como que padecen engrosamiento intimal severo por OCT:

- la apariencia del vaso tiene grados variables de engrosamiento intimal y placas de ateroma. Estas en su mayoría son fibrosas y fibrolipídicas (figura 1).

- en el 68% de los casos (11 pacientes de 16) la coronariografía se interpreta como normal o sin lesiones de interés, y sólo en 5 pacientes se observan manifestaciones angiográficas (figura 1).

- todos los pacientes llevan más de 1 año trasplantados.

En cuanto a la variabilidad interobservador, el MIT medio fue de 0,55 (0,11-1,15) y el MLA medio de 9,07 (4,77-16,72), con una muy buena concordancia entre observadores, con un coeficiente de correlación intraclassa para MIT de 0,95 (IC 95% 0,87-0,98, p< 0,001) y para MLA de 0,99 (IC 95% 0,99-1,00, p<0,001).

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, la OCT para el estudio de la vasculopatía del injerto, puede ser una buena herramienta diagnóstica:

- es una técnica segura a pesar de ser invasiva y utilizar contraste yodado.

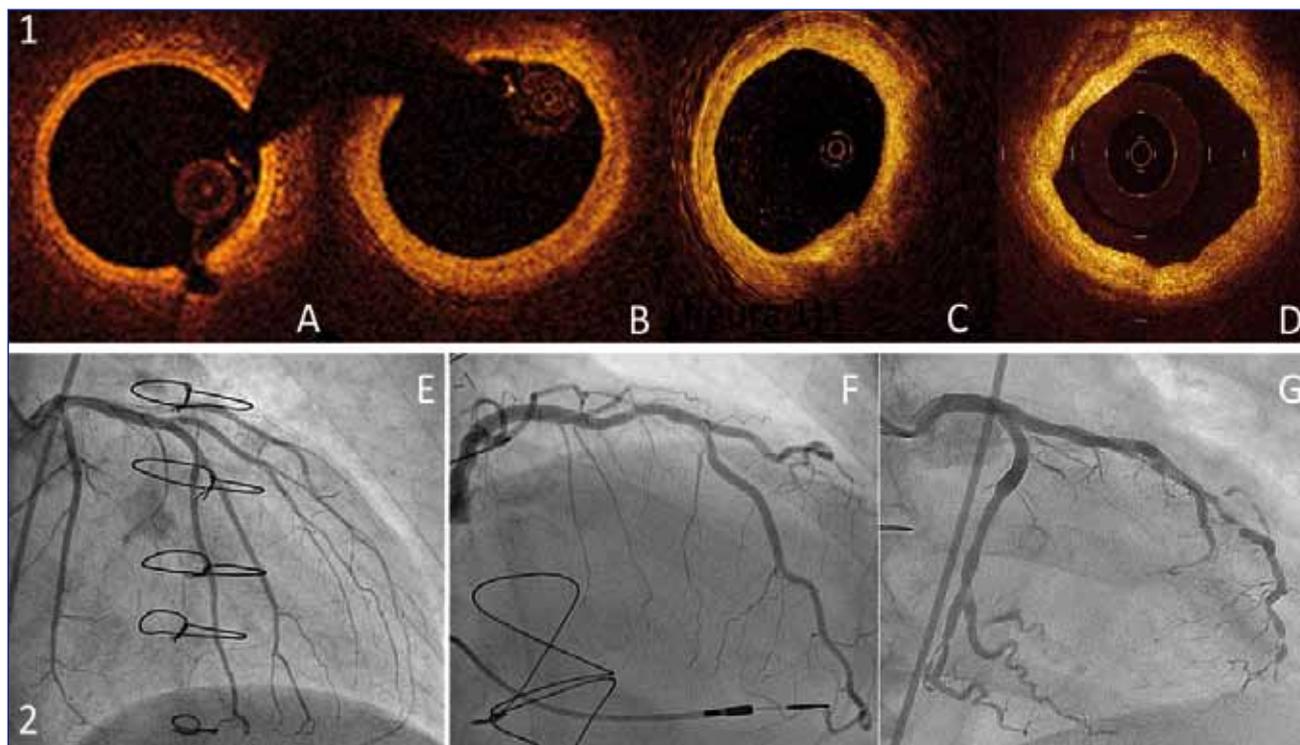


Figura 1: Panel 1: Imagen por tomografía de coherencia óptica de los diferentes tipo de placa encontrados (A - normal-, B - placa concéntrica fibrosa-, C - placa excéntrica fibrolipídica con engrosamiento intimal concéntrico, D - placa excéntrica calcificada con engrosamiento intimal concéntrico-). **Panel 2:** imagen por coronariografía de los diferentes patrones de afectación encontrados (E - normal-, F - afectación tipo A con lesión focal-, G - afectación tipo B con lesiones difusas-).

- es un procedimiento rápido que proporciona una información directa, rápida de procesar durante el propio cateterismo cardiaco y fácil de interpretar por una persona con experiencia en las técnicas de diagnóstico intracoronario.
- permite la correcta detección precoz del engrosamiento intimal asociado a la vasculopatía del injerto y la identificación de los diferentes componente de la placa arteriosclerótica

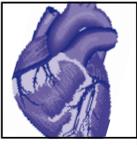
Hasta la fecha también el IVUS permitía el diagnóstico precoz de EVI así como la valoración de la morfología y distribución de la placa arteriosclerótica. El estudio comparativo entre IVUS y OCT para la valoración de la vasculopatía del injerto realizado por Garrido y colaboradores demostró una buena correlación de las mediciones realizadas por ambas técnicas, con una diferencia en el engrosamiento intimal inferior a 0,04 mm, aunque una menor variabilidad

interobservador y mejor caracterización de la placa cuando se utilizaba la OCT⁹.

En nuestro caso, de las 181 placas analizadas (4,75 placas de media por paciente), la utilización de la OCT nos ha permitido observar que en su mayoría, las placas son de tipo fibroso (50,3%) con una distribución fundamentalmente excéntrica (57%). Además hemos sido capaces de distinguir 6 placas con características de fibroateroma (3,5%), típicas de arteriosclerosis clásica y con una mayor predisposición a la inestabilización y los síndromes coronarios agudos¹⁰.

La sensibilidad y la especificidad que encontramos al comparar la coronariografía y la OCT, ha sido de 31% y 95%, respectivamente, a favor de la OCT.

Aunque la coronariografía sigue siendo la principal herramienta de screening en algunos centros (existen patrones angiográficos característicos de afectación vascular) por si sola tiene limitaciones diagnósticas debido a que inicialmente no hay compromiso en el



diámetro luminal debido al remodelado vascular y a que no hay segmentos verdaderamente sanos con los que comparar las lesiones, por lo que resulta útil complementarla con otras técnicas¹¹. Utilizando IVUS con un valor de corte de 0.3 mm de grosor intimal como diagnóstico de CAV, el valor predictivo positivo de la coronariografía es únicamente de 44%¹². Aun así, la coronariografía es una herramienta utilizada y con buen valor pronóstico. La ausencia de enfermedad angiográfica es un predictor de supervivencia libre de eventos¹³. Una vez que se detecta enfermedad ligera angiográficamente, la probabilidad de progresión a EVI severa en los siguientes 5 años aumenta del 9 al 19%¹⁴.

La variabilidad interobservador para la medición del grosor intimal, el área luminal del vaso y la caracterización de la placa por OCT ha sido baja, con muy buena concordancia, como ya habían observado otros en el contexto de la vasculopatía del injerto, el síndrome coronario o en la valoración del resultado tras el implante de stents coronarios¹⁵.

La principal limitación de esta técnica es la atenuación que ocurre en los vasos de gran calibre por la falta de penetración en la pared arterial. Este problema se solucionó parcialmente con técnicas de captura de imágenes más rápida y el uso de contraste yodado. En nuestro caso, únicamente un total de 10 placas (5,5%) y 44 secciones de área luminal (24,3%) no pudieron ser analizadas con precisión por la presencia de artefactos, aunque se pudieron obtener datos suficientes para medir el grosor intimal en ese *frame* o en *frames* adyacentes¹⁶.

El estudio tiene un carácter observacional y la inclusión de los pacientes se ha realizado en diferentes periodos del tiempo tras el trasplante cardiaco, lo que supone una limitación. Durante los próximos años, el análisis por OCT de los pacientes en el primer control tras el trasplante y posteriormente al cabo de un año, nos permitirá obtener información valiosa y complementaria. Aunque el análisis de la arteria Descendente anterior es el procedimiento habitual en la mayoría de centros trasplantadores en base la evidencia existente, también es cierto que puede infravalorar la existencia de datos incipientes de vasculopatía del injerto en las otras coronarias.

Hemos observado 3 casos de disfunción ventricular, 3 de patrón hemodinámico restrictivo y 11 de patrón ecocardiográfico restrictivo persistente en el tiempo,

sin diferencias entre grupos de enfermedad vascular severa o no. La disfunción ventricular y la fisiología restrictiva (PAD media > 12 mmHg, PCP media > 25 mmHg, índice cardiaco < 2 l/min/m²) parecen tener un papel pronóstico (ésta, incluso cuando la función sistólica está preservada). Sin embargo de estos datos no debe inferirse que exista enfermedad vascular del injerto ya que no son específicos de la misma¹⁷.

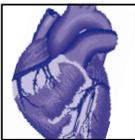
CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, los datos que hemos obtenido nos sugieren que la OCT es una técnica segura y fiable para el diagnóstico de EVI, permitiendo además obtener una valiosa información sobre las características de la placa y así poder obtener información sobre posibles eventos futuros u orientar el tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA :

1. Gao, S. Z., E. L. Alderman, J. S. Schroeder, J. F. Silverman and S. A. Hunt (1988). "Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings." *J Am Coll Cardiol* 12(2): 334-340.
2. Pethig, K., B. Heublein and A. Haverich (2000). "Vascular remodeling in cardiac allograft vasculopathy." *Z Kardiol* 89 Suppl 9: IX/36-39.
3. Taylor, D. O., J. Stehlik, L. B. Edwards, P. Aurora, J. D. Christie, F. Dobbels, R. Kirk, A. Y. Kucheryavaya, A. O. Rahmel and M. I. Hertz (2009). "Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 28(10): 1007-1022.
4. Costanzo, M. R., A. Dipchand, R. Starling, A. Anderson, M. Chan, S. Desai, S. Fedson, P. Fisher, G. Gonzales-Stawinski, L. Martinelli, D. McGiffin, J. Smith, D. Taylor, B. Meiser, S. Webber, D. Baran, M. Carboni, T. Dengler, D. Feldman, M. Frigerio, A. Kfoury, D. Kim, J. Kobashigawa, M. Shullo, J. Stehlik, J. Teuteberg, P. Uber, A. Zuckermann, S. Hunt, M. Burch, G. Bhat, C. Canter, R. Chinnock, M. Crespo-Leiro, R. Delgado, F. Dobbels, K. Grady, W. Kao, J. Lamour, G. Parry, J. Patel, D. Pini, J. Towbin, G. Wolfel, D. Delgado, H. Eisen, L. Goldberg, J. Hosenpud, M. Johnson, A. Keogh, C. Lewis, J. O'Connell, J. Rogers, H. Ross, S. Russell, J. Vanhaecke and I. S. o. H. a. L. T. Guidelines (2010). "The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients." *J Heart Lung Transplant* 29(8): 914-956.
5. Rickenbacher, P. R., F. J. Pinto, N. P. Lewis, S. A. Hunt, E. L. Alderman, J. S. Schroeder, E. B. Stinson, B. W. Brown

- and H. A. Valantine (1995). "Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation." *Circulation* 92(12): 3445-3452.
6. Zakliczynski, M., M. Swierad, H. Zakliczynska, M. Maruszewski, P. Buszman and M. Zembala (2005). "Usefulness of stanford scale of intimal hyperplasia assessed by intravascular ultrasound to predict time of onset and severity of cardiac allograft vasculopathy." *Transplant Proc* 37(2): 1343-1345.
 7. Raffel, O. C., T. Akasaka and I. K. Jang (2008). "Cardiac optical coherence tomography." *Heart* 94(9): 1200-1210.
 8. Kawasaki, M., B. E. Bouma, J. Bressner, S. L. Houser, S. K. Nadkarni, B. D. MacNeill, I. K. Jang, H. Fujiwara and G. J. Tearney (2006). "Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques." *J Am Coll Cardiol* 48(1): 81-88.
 9. Garrido, I. P., J. García-Lara, E. Pinar, F. Pastor-Pérez, J. Sánchez-Mas, M. Valdés-Chavarri and D. A. Pascual-Figal (2012). "Optical coherence tomography and highly sensitivity troponin T for evaluating cardiac allograft vasculopathy." *Am J Cardiol* 110(5): 655-661.
 10. Rahmani, M., R. P. Cruz, D. J. Granville and B. M. McManus (2006). "Allograft vasculopathy versus atherosclerosis." *Circ Res* 99(8): 801-815
 11. Johnson, D. E., E. L. Alderman, J. S. Schroeder, S. Z. Gao, S. Hunt, W. M. DeCampi, E. Stinson and M. Billingham (1991). "Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology." *J Am Coll Cardiol* 17(2): 449-457
 12. Spes, C. H., V. Klauss, J. Rieber, S. D. Schnaack, A. R. Tammen, P. Uberfuhr, B. Reichart, K. Theisen, C. E. Angermann and H. Mudra (1999). "Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: an analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary Doppler and intravascular ultrasound." *J Heart Lung Transplant* 18(5): 391-398.
 13. Barbir, M., F. Lazem, N. Banner, A. Mitchell and M. Yacoub (1997). "The prognostic significance of non-invasive cardiac tests in heart transplant recipients." *Eur Heart J* 18(4): 692-696.
 14. Costanzo, M. R., D. C. Naftel, M. R. Pritzker, J. K. Heilman, J. P. Boehmer, S. C. Brozena, G. W. Dec, H. O. Ventura, J. K. Kirklin, R. C. Bourge and L. W. Miller (1998). "Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database." *J Heart Lung Transplant* 17(8): 744-753.
 15. Tanimoto, S., G. Rodriguez-Granillo, P. Barlis, S. de Winter, N. Bruining, R. Hamers, M. Knappen, S. Verheye, P. W. Serruys and E. Regar (2008). "A novel approach for quantitative analysis of intracoronary optical coherence tomography: high inter-observer agreement with computer-assisted contour detection." *Catheter Cardiovasc Interv* 72(2): 228-235.
 16. Raffel, O. C., T. Akasaka and I. K. Jang (2008). "Cardiac optical coherence tomography." *Heart* 94(9): 1200-1210.
 17. Itagaki, B., J. Kobashigawa, G. Wu and e. al. (2007). "Widespread fibrosis of myocardial and adjacent tissues causing restrictive cardiac physiology in patients needing re-do heart transplant." *J Heart Lung Transplant* 26: S138.



LÍPIDOS Y PACIENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO

PATIENTS ON INTERMEDIATE CARDIOVASCULAR DISEASE RISK

Autores:
Luengo, E.

S. Cardiología. Hospital General de la Defensa.
Zaragoza.

Correspondencia:
emilio.luengo@terra.es

RESUMEN

Las personas de riesgo cardiovascular intermedio son un grupo de sujetos en prevención primaria clásica, que representan una proporción significativa de la población general, y tienen una también significativa incidencia de enfermedad. La evidencia de la que se dispone indica que la intervención en ese grupo de personas es eficaz y coste-efectiva. La intervención terapéutica en ellos debe incluir el mejoramiento de los hábitos saludables de vida, y no debe vacilar en usar fármacos, específicamente estatinas si el LDLc es superior a 100mg/dL, para resituar la concentración plasmática de LDLc por debajo de 115mg/dL, que es el umbral de consenso para este conjunto de personas.

PALABRAS CLAVE

Riesgo cardiovascular, colesterol, prevención primaria.

ABSTRACT

People with intermediate cardiovascular disease risk is a group of subjects in primary prevention, and a significant part of general population with an also significant disease incidence. Published evidence shows that treatment in those subjects succeeds and is cost-efficient. Therapy includes lifestyle intervention, but also drugs when necessary, mostly statins, if LDL cholesterol is over 100mg/dL, to reduce it to plasmatic concentrations under 115mg/dL, which is the consensus level for this group.

KEY WORDS

Cardiovascular risk, cholesterol, primary prevention

INTRODUCCIÓN

En muchas ocasiones los médicos planteamos el riesgo cardiovascular (RCV) como una función de seguridad. De manera que si un paciente es de riesgo suponemos que con casi completa seguridad va a tener una enfermedad cardiovascular. Y viceversa, que si el paciente es de bajo o muy bajo riesgo, casi seguro no va a ser paciente nuestro. Esa sensación es interesante desde el punto de vista práctico porque nos permite dividir a la población en un grupo al que hay que ofrecer una terapia potente, de la que hoy, afortunadamente,

disponemos, y otro grupo al que tendríamos únicamente que recomendar que no caiga en los hábitos que van a hacer que su RCV aumente.

De cierta forma dividiría a la población en algo parecido a una prevención primaria del riesgo (tratar el riesgo antes de que éste exista) y una prevención secundaria del riesgo (reducir el riesgo cuando el paciente ya lo sufre). Sería tratar “el riesgo del riesgo”. Ésta dicotomía encaja bien con los esquemas clínicos tradicionales. Sin embargo la realidad nos demuestra que el RCV es un continuo en el que no podemos trazar una línea roja que separe a los que lo tienen y los que no. Algo similar a lo que pasa en la misma enfermedad cardiovascular, en la que la diferenciación entre prevención primaria (P1) y secundaria (P2) se pierde en el momento en el que aparecen los equivalentes de enfermedad: la lesión existe pero no se ha manifestado sintomáticamente, como ocurre en la diabetes, enfermedad aórtica o carotídea<figura 1>.

La realidad diaria descubre que existe un amplio conjunto de pacientes que ni son de riesgo casi nulo, ni son de elevado riesgo. Son los pacientes de “riesgo intermedio”, y que son objeto de especial atención tanto por los desarrolladores de terapias y fármacos, como por las autoridades sanitarias, con la idea de delimitar la línea roja que separa a los que deben ser tratados y a los que no. De alguna forma necesitan reclasificar a los pacientes riesgo intermedio en la categoría de los de bajo o en la de los de alto riesgo. Porque todo ello tiene implicaciones tanto clínicas y procedimentales, como económicas y sociales.

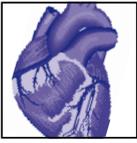
En la clínica convencional no estamos ante líneas rojas, sino frecuentemente en un territorio de grises en el que el tratamiento del riesgo impone reflexión. Si nos fijamos, donde más abundan los subgrupos y subdivisiones en las clasificaciones de cualquier riesgo o patología es precisamente en el grupo intermedio.

EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL CONTINUO DEL RIESGO

Las guías de prevención cardiovascular, tanto las que ya tienen tiempo, como las más actualizadas, siguen definiendo grupos de riesgo, de acuerdo con las estadísticas publicadas como por los estudios de corte o seguimiento, y como consecuencia de los estudios

de intervención. El riesgo calculado tiene dos posibles aspectos, de una parte el “de padecer un episodio de enfermedad cardiovascular” que es la definición más tradicional y más clínica, es el que define la cohorte de Framingham. De otro lado la definición más técnicamente precisa, pero con ciertas dificultades de interpretación clínica, como es la de la aparición de “un episodio de muerte cardiovascular” que es la definición que usa el índice SCORE de la Sociedad Europea de Cardiología. Hay detractores y defensores de ambos, pero desde el punto de vista práctico, en lo referente a la clasificación de los pacientes por su riesgo, da igual a través de qué método observemos al paciente.

La comunidad científica europea ha publicado tres consensos sucesivos en lo referente al RCV. Las guías de riesgo cardiovascular de 2007<1>, posteriormente las guías de tratamiento de lípidos de 2011<2>, y por último la guía de 2012 de riesgo cardiovascular <3>. También en 2011 se publica la guía sobre colesterol de alta densidad (HDL) y lipoproteínas ricas en triglicéridos<4> que complementa de cierta forma algunos aspectos controvertidos de las otras. En todos los consensos se mantiene el concepto del cálculo de riesgo por SCORE<5>, y también se mantienen los grupos de riesgo. Si bien la composición de éstos en cuanto a grados o tipos de enfermedad incluidos ha evolucionado sensiblemente a la luz de numerosos nuevos estudios publicados. El grupo de personas con riesgo bajo, muy bajo o inexistente ocupa un extremo de la escala. Todos ellos están en prevención primaria para enfermedad cardiovascular y su riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en los siguientes 10 años es igual o menor de un 1%. En el otro extremo, los pacientes de elevado riesgo, frecuentemente tienen una probabilidad de muerte cardiovascular en los 10 años siguientes superior al 10%. En estos últimos es frecuente o encontrar una enfermedad cardiovascular (ECV) presente o un equivalente clínico o estadístico de la misma (EECV). En el grupo de más alto riesgo (“muy alto riesgo”) se incluyen actualmente toda ECV en P2, y algunas patologías con riesgo equivalente, concretamente la diabetes mellitus de cualquier tipo (DMX) con repercusión visceral y la enfermedad renal severa. Y por supuesto todos aquellos en P1 con riesgo superior al 10% al 10 años calculado por SCORE.



También incluyen al paciente en el grupo de “alto riesgo” las formas moderadas de insuficiencia renal y DMX sin lesiones de órgano diana, así como factores de riesgo aislados en grado severo.

Eso nos hace plantear un detalle importante para el cálculo del RCV, y que suele olvidarse: el cálculo del riesgo a 10 años hace referencia solamente a personas en PI para ECV. La presencia de cualquier patología CV pone al paciente directamente en el grupo del más alto riesgo, independientemente del que tenga al serle calculado el SCORE. De manera que queda definido un espacio entre las personas con bajo o muy bajo riesgo y los pacientes de alto o muy alto riesgo. Esa tierra de nadie la ocupa, como ya se dijo antes, la amplia gama de las personas o pacientes “de riesgo intermedio” (GRI). La guía de riesgo CV de la sociedad europea de cardiología (GRCV ESC) describe su estructura³. Sería un conjunto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que producen SCORE que predice una mortalidad CV a 10 años entre el 1% y el 5%, modulado cualitativamente por una compleja serie de condicionantes (obesidad y sedentarismo, HDL colesterol muy bajo o lipoproteína (a) (Lp(a)) elevada, diabetes tipo 1 sin lesiones de órgano diana, historia familiar de ECV precoz,...), todos ellos de difícil cuantificación y muy variable influencia en el futuro desarrollo de ECV.

Por lo anterior este grupo de “riesgo intermedio” no tiene una definición tan clara como los otros. Eso no sería un inconveniente si no fuera porque el tratamiento preventivo de la ECV no tiene “tres grupos” sino que es dicotómico: o tratar o no tratar mediante fármacos (dado que las indicaciones sobre mejoramiento de los hábitos saludables de vida deben darse en todos los grupos de riesgo, y a la población en general). No existe un “tratamiento moderado”. La misma guía de riesgo CV de 2012 y la guía de tratamiento de dislipemias de 2011 de la ESC no son especialmente determinantes en la elección de la estrategia terapéutica con las expresiones de “dar fármacos si el objetivo no se cumple” o “considerar el tratamiento con fármacos”. Lo que si hacen es indicar que deben usarse fármacos si el LDLc supera los 100mg/dL, por una parte, y por otra indican que el objetivo a superar es los 115mg/dL. De forma que no hay una indicación nítida, aunque la frontera se

establece en esos 100 a 115 mg/dL en cuyo entorno hay que comenzar a usar fármacos (figuras 2 y 3).

El GRI puede tener tendencia a estar infratratado porque los fármacos hipolipemiantes no son sustancias baratas, y que tienen, como cualquier fármaco, efectos secundarios (pese a ser sustancias extraordinariamente seguras comparadas con buena parte de la farmacopea). También porque nuestra sociedad tiende a valorar el tratamiento cuando la enfermedad está presente, pero se plantea mucho menos darlo cuando solo hay riesgo, antes de que haya enfermedad (un comportamiento cuando menos paradójico, porque la nuestra es una sociedad acostumbrada a costearse la ‘prevención primaria’... aseguramiento de automóviles, edificios o de la misma vida, cinturones de seguridad o ‘airbags’, medidas de seguridad en tráfico aéreo, etc..., es más probable sufrir un episodio cardiovascular que un accidente aéreo).

El GRI es pues un conjunto de personas y pacientes que no aparentan tener enfermedad y frecuentemente su riesgo cardiovascular tampoco es evidente. La decisión de indicar fármacos puede estar mediada porque tiene un componente económico, que no es descartable, y también porque o no se les calcula el riesgo o porque no acuden a la consulta. Los medios de comunicación social y las recomendaciones para mejorar los hábitos de vida son importantes, pero suelen no ser suficientes. De tal forma que se tiende a dicotomizar el GRI en un primer grupo que aparenta no ser de riesgo, en el que no se hace nada más allá de lo que se hace con las personas de bajo o muy bajo riesgo. Y un segundo grupo dentro del GRI, que aparenta tener tanto riesgo como los de alto riesgo, y en los que se aplican medidas como en éstos. La línea roja que separa estas dos poblaciones dentro del GRI sería el marcador de tratar o no tratar con fármacos.

El tratamiento de los factores modificables de riesgo es variable: los relacionados con hábitos de vida (como el tabaquismo, que es muy importante, o el sedentarismo) es frecuente que se indiquen, aunque es menos frecuente que el paciente o persona los acepte y los siga. En nuestra cultura la dieta influye en el riesgo, pero mucho menos de lo que lo haría en países de culturas distintas; la dieta en España es ya de por sí razonable. Hay que tener en cuenta que la dieta solo es

protectora si es seguida por un muy largo periodo de tiempo (“dieta habitual”, catalogada como factor protector poblacional, con un comportamiento más como marcador de riesgo que como factor). La hipertensión suele tratarse porque es medible y accesible al paciente sin mediar acto clínico (automedida de la TA), aunque la cumplimentación del tratamiento es probablemente mala. La disglucosis o la diabetes, sin embargo, suele necesitar del concurso del médico de atención primaria y suele ser bien aceptada, especialmente porque el tratamiento de dieta y ejercicio es eficaz. Y por último, y no menor, la dislipemia corre paralela a la disglucosis, pero en ella el tratamiento dietético es de un resultado pobre, por eso no se suelen cumplir los objetivos de los consensos. Además, cuanto mayor es el riesgo cardiovascular, proporcionalmente menor es el cumplimiento de los objetivos de colesterol<6><7>.

CÓMO EVOLUCIONA EL GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO

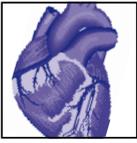
Un riesgo de mortalidad calculado por SCORE de 1%-5%, el correspondiente a esta población de riesgo intermedio (GRI) significa un riesgo de enfermedad cardiovascular entre el 2% y el 15% en los 10 años de la medición. La cifra implicaría hasta 2.400.000 estancias hospitalarias y un coste próximo a 1200 millones de euros solo en hospitalizaciones, así como cerca de 5400 millones de euros en gasto farmacéutico en esos 10 años. Todo ello implicaría un sobre coste anual que alcanzaría los 2280 millones de euros en los últimos años del decenio (coste que no incluye los gastos en intervencionismo coronario). Es importante plantearse cifras potenciales de este rango a la hora de valorar el coste de oportunidad de aplicar prevención primaria.

Los estudios que incluyen pacientes catalogables en esta categoría de riesgo no son tan abundantes como los de prevención secundaria o en pacientes de alto riesgo. Probablemente porque la estadística beneficiosa post hoc a los grupos con riesgo preintervención más elevado (una circunstancia que hoy en día tiene poco valor, porque los pacientes incluidos en un estudio pueden o suelen tener un tratamiento bien seguido previo a la aleatorización, probablemente mejor que los no incluidos, por lo que el sesgo bayesiano queda sensiblemente amortiguado; es lo que ha ocurrido con recientes

estudios en dislipemias genéticas<8>). Por otra parte, una no desdeñable proporción de pacientes incluidos en estudios de PI, si fueran reclasificados en su RCV en la actualidad, se hallarían en grupos de un riesgo mayor. Dicho de otra forma, buena parte de las poblaciones que estos estudios observan pertenecen a este GRI. Ese es el caso de pacientes en el WOSCOPS<9>, o más recientemente en el ASCOT <10><11>. Otros estudios en PI si que tienen sujetos de bajo riesgo en considerable proporción, si atendemos a la selección de incluidos, como en los AFCAPS/TextCAPS<12>, incluso cuando hay marcadores de RCV asociados como en el caso del estudio JUPITER<13> que intenta extender la catalogación de riesgo con la determinación de proteína C reactiva en sujetos de medio y bajo riesgo.

El cálculo del RCV previo a la inclusión o a la intervención terapéutica implica también saber que rendimiento dan las fórmulas tradicionales de RCV, tanto las basadas en poblaciones seguidas durante largos periodos, tipo Framingham, como las poblaciones muy amplias, tipo SCORE de la sociedad europea de cardiología. La realidad es que las fórmulas son adecuadas para la población, con las oportunas correcciones para la incidencia de enfermedad CV en el lugar geográfico en el que se aplican. Sin embargo la precisión de las mismas en casos aislados, persona a persona, es más que dudoso. De hecho no es algo nuevo: el estudio PROCAM en 2002 ya sugiere<14> que solo en los pacientes de alto riesgo las formulas de los consensos aciertan en predecir la incidencia de enfermedad. En los grupos de riesgo bajo e intermedio la enfermedad aparece en una significativamente mayor proporción de lo calculado en base a epidemiología. El estudio prospectivo de Akosah de 2003<15> indicaba que esta diferencia puede llegar a hacer que el riesgo de los grupos de bajo y moderado riesgo sea superior a tres veces el correspondiente al previsto epidemiológicamente.

La predictividad individual no es, por lo tanto, demasiado buena. Es posible que el problema radique en la forma en la que se recogen los datos, o que la herramienta de medida, o el elemento a medir (la enfermedad objetivo) no está bien definido. Ese objetivo que para la prevención secundaria es muy evidente (la aparición de enfermedad CV, sea la que sea), para la prevención primaria es más difícil<16>. A la dificultad



de definir parámetros fiables se une el que la ECV es una patología progresiva, de forma que, como afirman los consensos europeos de 2007 y 2012<1><3>, el tiempo de actuación de los FRCV es crítico en cuanto al desarrollo de la enfermedad, y todo el tiempo que se pueda evitar su acción sobre las arterias, menor progresión de la enfermedad tendremos. No existe, como indican los consensos, problema en indicar unos hábitos de vida, que deben ser “de por vida”. Un hábito sano prolongado es protector, no así un cambio puntual, en un menor periodo de tiempo. Probablemente las sociedades “mediterráneas” que consideraba Ancel Keys<17> lo son en buena parte por componente endogámico, pero modulado ese fenotipo por una exposición continuada a un régimen de vida diferenciado, que el autor atribuía fundamentalmente a la dieta (Keys A.: “*comer poco de mucho, y mucho de nada*”). Ésta explicación es plausible, y justifica de cierto modo el plantear un tratamiento activo en un momento precoz del desarrollo de la ECV.

En todo caso el llevar a la práctica un proceder tan intervencionista como dar fármacos a amplios grupos de personas plantea algunos peros que no son desdeñables. Por una parte la excesiva medicalización del discurrir vital (algo que ha sido obvio en la adición de flúor o cloro al agua de boca, o a la sistemática supresión de la sal en regiones del norte de Europa, o a la prohibición de grasas trans, o la adición de vitaminas liposolubles a productos lácteos desprovistos total o parcialmente de grasa). Esa medicalización es considerada con el tiempo por la sociedad como una necesidad de salud. Otro de los problemas es saber cuando el tratamiento farmacológicamente activo supera en ventajas y menor riesgo a la actitud de no darlo<18>. Porque tratar activamente el colesterol (mediante estatinas, las sustancias con mejor relación eficacia/secundarismos de los que disponemos hoy, si dejamos al lado los nutracéuticos<19>) tiene un determinado coste económico, que si se extiende a una considerable parte de la población tiene, lógicamente, repercusión sistémica.

Lo que es cierto es que la intervención, tanto de estilo de vida como mediante fármacos, en una buena parte de la población tiene resultados sobre la concentración plasmática de colesterol. La sistemática revisión de los estudios epidemiológicos poblacionales en EEUU a través de la serie NHANES así lo corrobora<20>. Y

también parece que es en las poblaciones de elevado riesgo donde ese frenado del colesterol es más evidente, y por contra mucho más pobre en los grupos de bajo y medio riesgo<21>. Lo que vuelve a hacer pensar en que va a pasar con la amplia población que no frena sus lípidos, y su RCV durante años hasta que entra en prevención secundaria o el riesgo es demasiado evidente. Volvamos a plantear que la ECV no es una patología de aparición súbita, sino un continuo patológico desde la persona completamente sana hasta la prevención secundaria por un episodio cardiovascular sufrido <figura 1>. Desde el punto de vista práctico el GRI es un conjunto de personas en prevención primaria P1 para enfermedad cardiovascular que tiene un riesgo tal que requiere control o modificación de sus hábitos de vida y necesita que se considere el tratamiento activo antilipémico si cumple ciertos criterios. Esos criterios son los que deben estar bien definidos. Y si los cumple es necesario no vacilar en tratar mediante estatinas al sujeto. Cuanto antes se inicie el tratamiento activo menor es el riesgo asociado al tiempo de exposición.

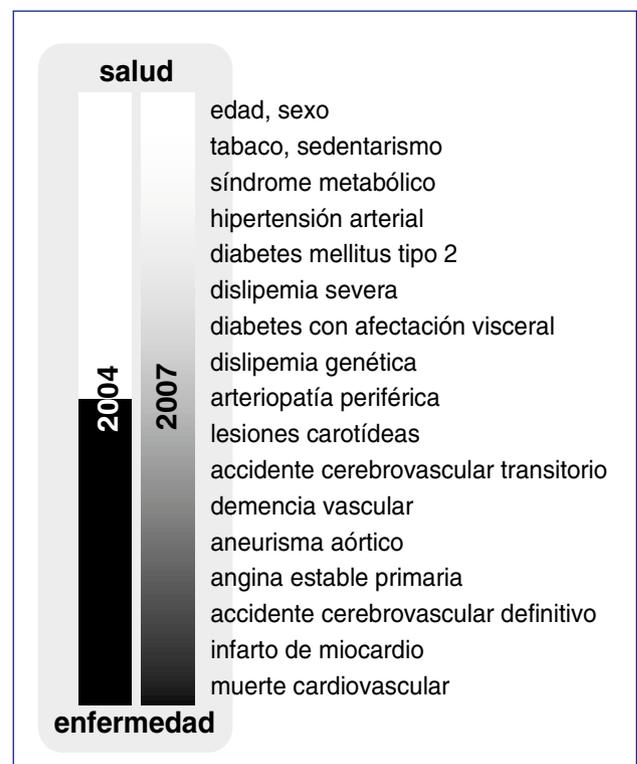


Figura 1: El continuo del riesgo y enfermedad cardiovascular.

La GRCV ESC define para este grupo o bien solamente la recomendación de modificar el estilo de vida si el LDL colesterol no supera los 100 mg/dL, o en caso de que sí que lo haga, entonces dar fármacos (estatinas) (figura 2). El objetivo a superar es esos 115 mg/dL del LDL (figura 3). El planteamiento es prácticamente poblacional porque la media de LDL colesterol de las personas que por cualquier causa son vistas en atención primaria en nuestro medio esta en el entorno de los 140mg/dL<22>, y bajar de 140mg/dL de media a un valor más bajo de los 115-100mg/dL implica una reducción próxima al 30%. Sin embargo el esfuerzo terapéutico (en términos de cambio de estilo de vida o farmacológico) es mucho más importante que una reducción que arrancara de cifras más elevadas: es más difícil reducir de 140 a 100mg/dL que de 190 a 130mg/dL. Dicho de otra forma: el éxito de conseguir los 100mg/dL del consenso va a ser mucho más pobre que si el umbral fuera el de 130 mg/dL que se consideraba hasta recientemente con el NCEP3<23>. Sin embargo la decisión activa de tratar al GRI es

eficaz, y modifica la forma en la que se conforma la distribución de concentraciones poblacionales de LDL, de hecho las modula a la baja, como diversos estudios demuestran<12><15><24>. Junto a ello, hoy por hoy es innegable la relación entre concentración de colesterol LDL y la incidencia de enfermedad CV, tanto epidemiológicamente como en intervención mediante cualquier tipo de tratamiento<25><26>.

QUÉ HACER CON EL GRI: EL RETO DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA

El grupo de personas en riesgo cardiovascular intermedio es una población en prevención primaria. El reto es decidir cuándo tratar en prevención primaria la concentración lipídica mediante estatinas (fundamentalmente, aunque también con otros fármacos), y cuando solamente insistir en el reajuste de los hábitos de vida. La posibilidad de usar estatinas en todas las personas en prevención primaria puede tener un cierto interés, hay estudios que hablan a favor de ello<27>, pero puede resultar excesivo desde el punto de vista

SCORE10% clase de riesgo	LDLc de inicio, mg/dL				
	<70	70...100	100...155	155...190	>190
<1 bajo riesgo					
1...5 moderado					
5...10 alto riesgo					
>10 muy alto					

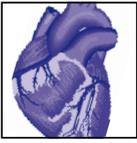
estrategia de intervención terapéutica en GRCV ESC 2012

	ninguna
	estilo de vida
	estilo de vida + fármacos si no se controla LDLc
	estilo de vida + considerar dar fármacos
	estilo de vida + dar fármacos siempre

Figura 2: Estrategia de intervención terapéutica en GRCV ESC 2012.

LDLc mg/dL	bajo riesgo o sin riesgo	riesgo interme- dio	alto riesgo	muy alto riesgo	P2 o equivalente de ECV
ESC 2011-12	—	115	100	70	

Figura 3: Objetivos LDLc en guía europea de riesgo CV.



social y económico. Aunque las simulaciones (y de cierta forma los estudios de intervención¹²) puede que indiquen que esa estrategia (“estatina para todos”) es interesante, falta la demostración experimental sólida de que es eficaz y eficiente (coste-efectivo).

Probablemente la forma de contemplar el problema de manera adecuada sea ceñirse al consenso más reciente³. De forma que dentro del grupo de riesgo intermedio GRI con un riesgo de muerte CV por SCORE de 1% a 5% a 10 años, la línea para tratar se coloca en las personas que tienen un LDLc superior a 100mg/dL. En los que tienen menor concentración plasmática basta la readaptación de los hábitos de vida. En los que la tienen superior, debe usarse tratamiento activo si los hábitos de vida no se pueden seguir por parte del paciente, o bien si se siguen no se consigue reducir la concentración de LDLc apropiadamente. En esa dinámica hay que contar con que también se puede modificar a la baja el riesgo CV a través de mejorar otros FRCV modificables (hipertensión fundamentalmente). En cuanto a los lípidos, el objetivo es resituar el LDLc por debajo de 115mg/dL, y si para ello es necesario usar estatinas, u otros controladores lipídicos farmacológicos, debe hacerse sin dudar a partir de los 100mg/dL.

El uso de métodos de modificación de hábitos de vida y farmacológicos para evitar enfermedad CV es una buena inversión en ahorro futuro de camas/días de hospitalización, procedimientos, material y aparataje caros, y en problemas personales, laborales y familiares asociados a la presentación de una enfermedad cardiovascular aguda y su posterior rehabilitación y readaptación a la vida normal.

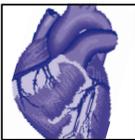
CONCLUSIÓN

Las personas de riesgo cardiovascular intermedio son un grupo de sujetos en prevención primaria clásica. Son una proporción significativa de la población general, y tienen una también significativa incidencia de enfermedad. La evidencia indica que la intervención en ese grupo de personas es eficaz y eficiente. La intervención terapéutica en ellos no debe vacilar en usar fármacos, específicamente estatinas si el LDLc es superior a 100mg/dL, para resituar la concentración plasmática de LDLc por debajo de 115mg/dL, que es el umbral de consenso para este conjunto de personas

BIBLIOGRAFÍA

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Ian Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2012;33:1635-701
4. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al., for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehr112
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
6. Besada-Gesto JR, de Blas-Abad P, Domínguez-López J, Feijoo-Juarros N, Fernández-Villaverde JM, Gómez-Vázquez JL, González-Juanatey JR. Grupo Barbanza. Características de los pacientes con cardiopatía en un área de la provincia de A Coruña. Estudio Barbanza 2000. *Rev Clin Esp* 2003;203:570-6
7. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla R, Fernandez R, et al. HISPALIPID Study Group Investigators. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis* 2006;188:420-4
8. Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005;149(2):234-39
9. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane P et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia (for the West of Scotland Coronary Prevention Study WOSCOPS) *N Eng J Med* 1995;333(20):1301-7

10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;36(9364):1149-58
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Beevers G, Caulfield M, Wedel H, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JP, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:21
14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002 Jan 22;105(3):310-5
15. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1480-1
16. Naghabi M, Libby P, Falk P, Cascells W, Litowsky S, Rumberger J, Badimon JJ, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies. *Circulation Consensus Document* 2003;108:1664-72
17. Keys A: Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts & London England: Harvard University-Press 1980
18. Pearson TA. The epidemiologic basis for population-wide cholesterol reduction in the primary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004 94(9) Suppl 1:4-8
19. Luengo E. Alimentos funcionales y nutracéuticos. Monografías Sociedad Española de Cardiología 2006. Ed. Acción Médica
20. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Trends in lipids and lipoproteins in US adults [(NHANES I, II, III)], 1988-2010. *JAMA* 2012; 308:1545-54
21. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet* 373(9667):929-40
22. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano PL, Jiménez FJ, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HIS-PALIPID. *Med Clin (Barc)* 2006;127(9):331-4
23. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39
24. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III Guidelines for Primary Prevention Lipid-Lowering Drug Therapy : Projected Impact on the Size, Sex, and Age Distribution of the Treatment-Eligible Population. *Circulation* 2002;105:152-6
25. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? *JACC* 2005; 46(10):1855-62
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, et al, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78
27. Galper BZ. Comparison of risk-assessment strategies favors "statins for all". American College of Cardiology (ACC) 2012 Scientific Sessions. Chicago - Illinois, April 2, 2012, Comment in: <http://www.theheart.org/article/1380521.do>



INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA

DIASTOLIC HEART FAILURE

Autores:

Miguel Martínez Marín¹, Juan Ignacio Pérez Calvo², Isaac Lacambra Blasco¹, Eva Moreno Esteban¹, Juan Pablo Gomollón García¹, Juan Francisco Cueva Recalde¹, Javier Alameda Serrano¹, Lena del Pilar Castro Figueroa¹, Francisco Roncalés García-Blanco¹

1. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Correspondencia:

Miguel Martínez Marín.
miguelmartinezmarin@hotmail.com

RESUMEN

Varios estudios epidemiológicos recientes resaltan la importancia de la insuficiencia cardíaca diastólica como un problema de salud pública ya que aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática lo padecen.

La fracción de eyección reducida se ha utilizado como criterio de entrada para casi todos los grandes ensayos clínicos que guían nuestra terapia en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se reconoce que una parte importante y creciente de pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una fracción de eyección normal ($> 0,50$), suelen ser mujeres de edad avanzada con hipertensión arterial y están sujetos a que desarrollen de forma súbita congestión pulmonar (edema agudo de pulmón). El hallazgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con una fracción de eyección normal ha centrado la atención en el papel de la disfunción diastólica, como mecanismo de producción de insuficiencia cardíaca sintomática. El tratamiento óptimo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal no se ha definido todavía, pero el control de la hipertensión arterial y la prevención de la sobrecarga de líquidos son importantes.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca, diástole, fracción de eyección, péptidos natriuréticos

ABSTRACT

Multiple recent epidemiologic studies highlight the importance of diastolic heart failure as a public health problem because approximately half of patients presenting with symptomatic heart failure have it.

The reduced ejection fraction has been used as criteria for almost all the large clinical trials that guide our therapy of patients with heart failure. However, it has been recognized that a substantial and increasing proportion of patients with heart failure have a normal ejection fraction (> 0.50), they are typically elderly women with arterial hypertension and they are subject to the sudden development of pulmonary congestion (acute pulmonary edema). The finding of heart failure in patients with a normal ejection fraction has focused attention on the role of diastolic dysfunction in producing symptomatic

heart failure. The optimal treatment of patients with heart failure and normal ejection fraction has not been defined yet, but the control of arterial hypertension and the avoidance of fluid overload are important.

KEY WORDS

Heart failure, diastole, ejection fraction, natriuretic peptides.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) es la vía final común de la mayoría de las enfermedades cardiacas. Su prevalencia está aumentando debido a diversos factores, como el envejecimiento de la población y al aumento de supervivencia de pacientes afectados de otras enfermedades, como la enfermedad coronaria o la hipertensión arterial. A pesar de los avances realizados en el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la insuficiencia cardiaca y la mejoría pronóstica observada en la mayoría de los ensayos clínicos, los efectos del tratamiento farmacológico en la población general de pacientes con ICC han sido modestos y todavía persisten unas tasas elevadas de mortalidad y morbilidad.(1)

Entre los factores que pueden explicar esta discordancia está el hecho de que en la mayoría de los ensayos clínicos se ha incluido a pacientes con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (disfunción sistólica), mientras que entre el 30 y el 50% de los pacientes con ICC en estudios poblacionales e incluso en registros hospitalarios(2), tienen una FEVI conservada, y en estos pacientes no se ha evaluado hasta hace muy recientemente el efecto de los diversos fármacos disponibles para el tratamiento de la ICC.

DEFINICIÓN Y TÉRMINOS

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para producir un gasto cardiaco suficiente para cubrir los requerimientos de perfusión y oxigenación de los tejidos con presiones de llenado normales.

Atendiendo a cambios estructurales y de función del ventrículo izquierdo (VI), los pacientes con IC crónica se dividen en dos grandes grupos: IC sistólica e IC

diastólica. Ambos son síndromes distintos, que aunque no forman parte del mismo espectro, con frecuencia están relacionados.

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal (ICFEN) es frecuentemente denominada como insuficiencia cardiaca diastólica (ICD). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la disfunción diastólica no es exclusiva sólo en pacientes con ICFEN ya que también ocurre en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER).

Por ello actualmente los pacientes que presentan insuficiencia cardiaca sin FEVI deprimida se denominan mejor con el término de ICFEN o IC con fracción de eyección preservada antes que con el término de IC diastólica, aunque ambos términos se estén utilizando de forma indistinta.(3)

La disfunción diastólica no deja de ser una etiología más de ICFEN. (tabla 1).

A pesar de todos estos conceptos y definiciones, el diagnóstico de esta entidad sigue siendo fundamentalmente clínico y en muchas ocasiones no resulta fácil.(4)

Fallo cardiaco diastólico

- Hipertensión arterial
- Miocardiopatía restrictiva
- Miocardiopatía infiltrativa
- Miocardiopatía hipertrófica
- Miocardiopatía no compactada

Fallo cardiaco derecho

- Hipertensión pulmonar severa
- Infarto de ventrículo derecho
- Miocardiopatía arritmogénica (displasia de ventrículo derecho) Defecto del septo interauricular

Enfermedad valvular cardiaca

- Estenosis severas
- Insuficiencias severas

Enfermedades de pericardio

- Taponamiento pericárdico
- Pericarditis constrictiva

Masas intracardiacas

- Mixoma auricular
- Trombo apical eosinófilo

Estenosis de venas pulmonares

Enfermedades cardiacas congénitas

Tabla 1: Causas de insuficiencia cardiaca con función sistólica normal.



FISIOPATOLOGÍA

La diástole es un proceso dinámico, dependiente de consumo energético. La presión telediastólica del VI está relacionada con la volemia total, el retorno venoso al corazón, la contracción auricular, la frecuencia cardíaca y la distensibilidad/elasticidad ventricular.

El llenado del ventrículo izquierdo en la primera parte está provocado por la caída brusca de presión intraventricular secundaria al retroceso elástico y al fenómeno de “untwisting” (torsión) que produce un efecto de succión de la sangre hacia el ventrículo.

La sístole auricular proporciona el resto del llenado ventricular (20–30%). Así, con presiones no superiores a 12 mmHg de presión capilar pulmonar (PCP) se logra un llenado ventricular efectivo.

El aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio precisa de un crecimiento del llenado ventricular, pero manteniendo la presión capilar pulmonar. Esto es posible debido a un marcado y rápido descenso de la presión del VI en la diástole precoz con aumento del efecto de “succión” ventricular mediante los mecanismos de Frank-Starling (relación entre la precarga y el volumen sistólico de eyección), permitiendo al ventrículo aumentar el volumen latido.

La relajación depende de la carga (pre y poscarga), la inactivación miocárdica y asincronía en la relajación, obedeciendo el llenado VI a la interrelación entre las presiones de llenado y la rigidez y elasticidad del mismo.(5)

La elevación de la presión capilar pulmonar es la principal consecuencia fisiopatológica de la disfunción diastólica tanto en reposo como en el esfuerzo y las anomalías principales que llevan a IC están descritas en la figura 1.

PREVALENCIA

La presencia de disfunción diastólica en la población general se estima en un 27%.(6) Aproximadamente la mitad de los ingresos hospitalarios por IC corresponden a pacientes con FE normal (7). A pesar de la enorme variabilidad que se recoge en las publicaciones existentes, esta cifra concuerda con datos presentados por grupos españoles.(4)

La IC diastólica es más prevalente en mujeres, ancianos y en ausencia de infarto de miocardio previo, siendo la hipertensión arterial la causa más frecuente.

ETIOLOGÍA

Dentro de las principales causas de disfunción diastólica (tabla 1) figuran la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y el corazón senil.

La isquemia puede causar una disminución reversible de la relajación del miocito. La ruptura de los puentes de actina y miosina generan tensión durante la diástole precoz. Tras isquemia mantenida se produce una disminución de la elasticidad o adaptabilidad ventricular, con aumento secundario de la presión telediastólica del VI, pudiendo ser reversible con tratamiento. Este efecto explicaría el denominado “equivalente anginoso” en que los síntomas respiratorios (disnea) ocurren sin dolor torácico.(8)

La hipertrofia ventricular izquierda es una causa de disfunción diastólica, suele ser de tipo concéntrico y está relacionado con HTA.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La disfunción diastólica asintomática es más frecuente que la IC diastólica. Los síntomas de la ICD son superponibles a las de la IC sistólica.(9)

La intolerancia al ejercicio es común en la IC diastólica, incluso en los pacientes asintomáticos en reposo con disfunción diastólica.

Esta intolerancia al ejercicio puede verse agravada por elevaciones de la presión arterial, isquemia miocárdica o taquiarritmias.

Por ello en la ICD hay que tener especial precaución a las taquiarritmias ya que se produce una disminución del llenado ventricular por pérdida de la sístole auricular (fibrilación auricular) y por acortamiento de la diástole.(10)

DIAGNÓSTICO

El Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología propuso la presencia de 3 criterios obligatorios y simultáneos para el diagnóstico de ICD (11): la presencia de síntomas y signos de IC congestiva, función sistólica VI conservada y evidencia de disfunción diastólica del VI.

Esta definición sufrió críticas razonables,(3) tanto por la definición de síntomas de IC, la consideración de FE normal como por la dificultad en el diagnóstico de disfunción diastólica.

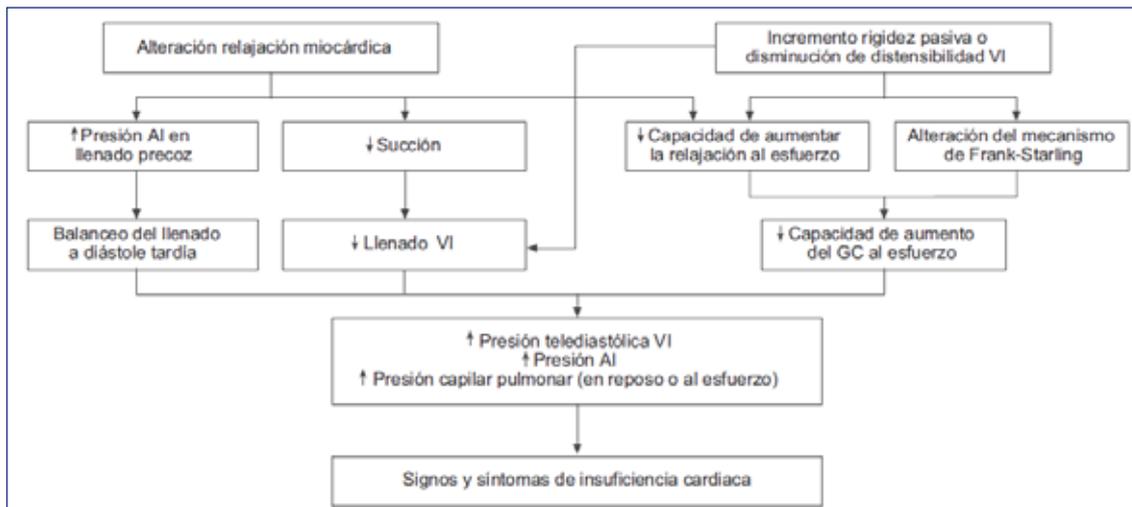


Figura 1: Anomalías de la función diastólica que favorecen la presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; GC: gasto cardiaco.

	ICD posible	ICD probable	ICD definida
Evidencia de IC	Definitiva	Definitiva	Definitiva
Evidencia objetiva de función sistólica conservada	FE ≥ 50% Fuera del cuadro agudo IC	FE ≥ 50% Fuera del cuadro agudo IC	FE ≥ 50% Fuera del cuadro agudo IC
Evidencia objetiva de disfunción diastólica	Información no concluyente	Información no concluyente	Anomalías relajación, llenado o distensibilidad VI
FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; ICD: insuficiencia cardiaca diastólica; VI: ventrículo izquierdo.			

Tabla 2: Criterios de Vasan y Levy para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica

La FE valora de forma fiable el acortamiento de las fibras circunferenciales del ventrículo pero aporta poca información sobre la deformación longitudinal, lo cual parece no hacer idéntico el concepto de función sistólica y FE.

Entre el criterio restrictivo de la Sociedad Europea de Cardiología (11) y el abierto de las sociedades americanas (ACC/AHA) ya que establecen el diagnóstico tan sólo con un cuadro clínico compatible y evidencia de una fracción de eyección normal (12). Vasan y Levy proponen una situación intermedia con tres grupos de diagnóstico (tabla 2).(7)

PAPEL DEL BNP Y DEL NT-PROBNP EN LA IC DIASTÓLICA

La determinación del péptido natriurético cerebral (BNP) y de su fragmento amino terminal (NT-proBNP) es de utilidad para el diagnóstico de IC diastólica. Sus

concentraciones plasmáticas se elevan tanto en la IC sistólica como en la diastólica, pero no sirven para distinguir entre ambas.(13)

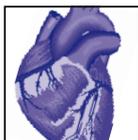
Cifras superiores a 200 pg/ml de BNP o 220 pg/ml de NTproBNP confirman el diagnóstico de IC diastólica en presencia de signos, síntomas y hallazgos radiológicos y ecocardiográficos compatibles.(13)

La presencia de niveles de troponina T elevados se ha relacionado con alteraciones de la relajación y masa del VI. (14)

PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI CON FE NORMAL

La ecocardiografía juega un papel fundamental en la evaluación no invasiva de la función diastólica.

La relajación ventricular se inicia en los segmentos apicales, lo que genera un gradiente de presión



intraventricular que produce, en condiciones normales, un efecto de succión de la sangre auricular. El flujo de llenado toma en el ventrículo un sentido dependiente de la geometría de la cavidad. Durante la diástole, el ventrículo aumenta su volumen de forma progresiva con pequeños incrementos de presión intracavitaria. Una alteración en la elasticidad, distensibilidad o rigidez del tejido miocárdico provocará una resistencia al llenado del ventrículo izquierdo. La hipertrofia ventricular y la fibrosis miocárdica producen un incremento de la rigidez, volviendo al ventrículo poco distensible y haciendo que necesite de un incremento adicional de la presión para lograr un aumento del volumen telediastólico. (15)

La disfunción diastólica puede estar presente en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto con función sistólica deprimida como con función sistólica normal, y encontrarse también en fases iniciales asintomáticas de la enfermedad. En estas fases iniciales de alteración de la función diastólica, las presiones de llenado del ventrículo izquierdo pueden mantenerse en rangos normales, especialmente en reposo.

Los hallazgos morfológicos más frecuentes son la hipertrofia ventricular izquierda y el aumento del volumen auricular izquierdo (>34 ml/m²). (16)

Hay nuevas técnicas que se están abriendo paso en la evaluación de la disfunción diastólica. Como es el análisis de la tasa de deformación longitudinal miocárdica global (strain rate) durante la relajación isovolumétrica (17) o el strain sistólico de la aurícula izquierda, que cuando es reducido puede ayudar a identificar pacientes con IC diastólica. (18)

FASES DE LA DIÁSTOLE

Para conocer los patrones de llenado del ventrículo izquierdo es necesario recordar las fases de la diástole. La diástole es el periodo que va desde el cierre de la válvula aórtica hasta el final del llenado mitral. Se puede dividir en cuatro fases:

1. Fase de relajación isovolumétrica: Es la fase comprendida entre el cierre aórtico y la apertura de la válvula mitral. Durante este periodo se produce una caída en la presión ventricular sin cambios en su volumen. En esta fase se produce la relajación de las fibras miocárdicas, que continuará hasta la fase de llenado rápido. La curva que representa

la caída de la presión vendrá definida por tau, la constante de relajación, que se calcula de forma invasiva mediante catéter en el ventrículo izquierdo. Un valor de tau incrementado indica una relajación enlentecida.

2. Fase de llenado rápido: Se produce tras la apertura de la válvula mitral, cuando la presión en el ventrículo es menor que en la aurícula. El llenado se produce por un gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdo y un gradiente intraventricular que genera el efecto de succión. Esta fase finaliza cuando se igualan las presiones entre aurícula y ventrículo.
3. Fase de llenado lento o diástasis: Es la fase que ocurre entre la fase de llenado rápido y la contracción auricular.
4. Fase de llenado auricular: Se produce gracias a un aumento en la presión auricular secundario a la contracción de la aurícula. Durante esta contracción se produce también una pequeña regurgitación de sangre hacia las venas pulmonares. Esta fase desaparece en situaciones de pérdida de sincronía auriculoventricular y pérdida de ritmo auricular, como la fibrilación auricular.

PARÁMETROS PARA EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER

A diferencia del estudio de la función sistólica, la función diastólica no se puede valorar con un único parámetro. Para estudiar correctamente cómo se produce el llenado del ventrículo izquierdo es necesario integrar la información de múltiples parámetros obtenidos mediante mediciones Doppler. En ocasiones, los resultados de los diferentes parámetros pueden ser discordantes, de manera que es aquí donde es importante analizar las limitaciones de cada parámetro y el contexto en el que estudiamos al paciente.

A) Señal Doppler pulsada del flujo de llenado transmitral

Las diferentes fases de la diástole se pueden caracterizar mediante las curvas de velocidad de la señal Doppler pulsada del flujo transmitral, con una correcta alineación a nivel del borde libre mitral en diástole. (Figura 2)

Los índices Doppler más utilizados son el pico de velocidad de la onda E (early, m/s) y la onda A (atrial, m/s), así como la relación entre ellas (cociente E/A). También se puede obtener el tiempo de relajación isovolumétrica y el tiempo de desaceleración de la onda E, ambas en milisegundos. A través de ellos se han descrito clásicamente los primeros patrones de llenado del ventrículo izquierdo: normal, alteración en la relajación, pseudonormal y restrictivo. (19)

Si bien su obtención es sencilla y disponible en todos los equipos que cuenten con Doppler pulsado, son dependientes del posicionamiento del volumen de muestra, así como de determinados factores hemodinámicos, como la frecuencia cardíaca y las condiciones de precarga y poscarga. La presencia de insuficiencia mitral también puede alterarlos.

Pese a sus limitaciones, su uso es generalizado y han sido validados fundamentalmente en pacientes con IC y función sistólica deprimida, y gran parte de este conocimiento se ha extrapolado a pacientes con IC y función sistólica conservada.

B) Señal Doppler pulsada del flujo de la vena pulmonar

El flujo de las venas pulmonares en la desembocadura de la aurícula izquierda también aporta información sobre la situación hemodinámica. (Figura 3)

La curva consta de tres componentes: un componente sistólico, predominante en condiciones normales, un componente diastólico y un componente retrógrado que representa el flujo retrógrado producido por la contracción auricular (Ar).

Los parámetros más estudiados han sido la relación entre el componente sistólico y componente diastólico; en condiciones normales, el componente sistólico es mayor que el diastólico. También es de interés la relación entre la duración de la onda Ar y la duración de la onda A del flujo de llenado transmitral: cuando la primera es mayor de 35 ms indica elevación en la presión. (20)

C) Modo M color a través del anillo mitral

El modo M color a través de anillo mitral permite calcular la velocidad de propagación del flujo de llenado precoz en el ventrículo (V_p), y se cuantifica midiendo la pendiente de la primera velocidad de aliasing en la señal diastólica precoz. (Figura 4)

El flujo de llenado en el ventrículo izquierdo se propaga a una velocidad mayor de 45 cm/s y se enlentece en situaciones de disfunción diastólica moderada o grave.

Se ha demostrado una relación inversa entre la V_p y la constante de relajación tau. La velocidad de propagación del modo M color parece ser independiente de la precarga. (21)

D) Señal de Doppler tisular en el anillo mitral

El Doppler tisular permite estudiar las velocidades del miocardio del ventrículo izquierdo o del anillo mitral. Está compuesto por una onda sistólica y dos ondas diastólicas, E' y A' , que son imagen en espejo de las velocidades de llenado mitral (Figura 5). El valor de E' parece verse menos influenciado por la precarga. (22)

Patrones de llenado del ventrículo izquierdo

Integrando la información obtenida por los diferentes parámetros Doppler, podemos describir el patrón de llenado del ventrículo izquierdo en condiciones normales, con función diastólica normal y presiones de llenado bajas y patrones en situaciones de resistencia al llenado, como se describe en la Tabla 3.

Además de los parámetros diferenciales que se muestran en la Tabla 3, en caso de discrepancia es de utilidad pedirle al paciente que realice una maniobra de Valsalva, con fase de presión mantenida, para disminuir la precarga del ventrículo izquierdo: si el patrón no se modifica nos encontramos ante un patrón normal; pero si se transforma la relación E/A hacia un predominio de la onda A nos indica que se trataba de un patrón pseudonormal.

La gravedad de estos patrones se ha asociado a otros parámetros de disfunción diastólica, como la elevación de péptidos natriuréticos; así, los pacientes con patrón pseudonormal presentan valores más elevados que los pacientes con alteración en la relajación. (23)

Se ha encontrado también una relación entre los diferentes grados de disfunción diastólica y el volumen de la aurícula izquierda: cuanto mayor sea el grado de severidad de la disfunción mayor será la dilatación de la aurícula izquierda. (24)

En pacientes con FE conservada, el patrón del llenado mitral tiene poca correlación hemodinámica, siendo determinante en este caso el análisis del Doppler

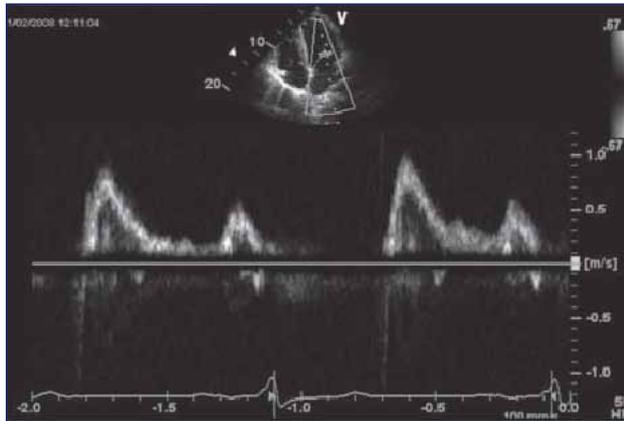
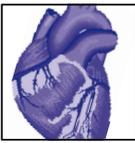


Figura 2: Señal de velocidad Doppler pulsada del flujo de llenado transmitral. Se observa el flujo diastólico de llenado con una onda E inicial de alta velocidad y una onda A al final de la diástole que ocurre tras la contracción auricular (onda P del ECG)

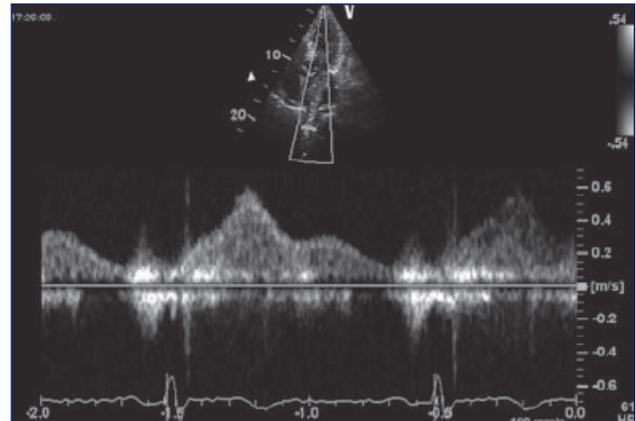


Figura 3: Señal de velocidad Doppler pulsada del flujo de vena pulmonar. Se observa un flujo continuo con dos ondas de llenado de la aurícula izquierda, una primera durante la sístole (normalmente de mayor velocidad) y otra durante la diástole. Al final se observa una onda retrógrada que corresponde a la contracción auricular (Ar).

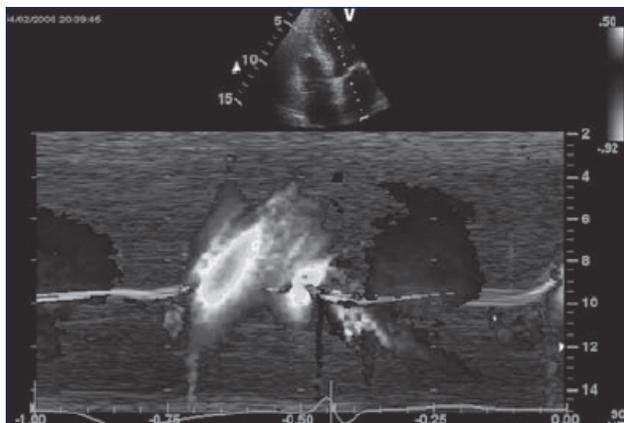


Figura 4: Modo M color a través del anillo mitral. Midiendo la pendiente de la primera velocidad de 'aliasing' se puede medir la velocidad de propagación del flujo de llenado precoz en el ventrículo (V_p).

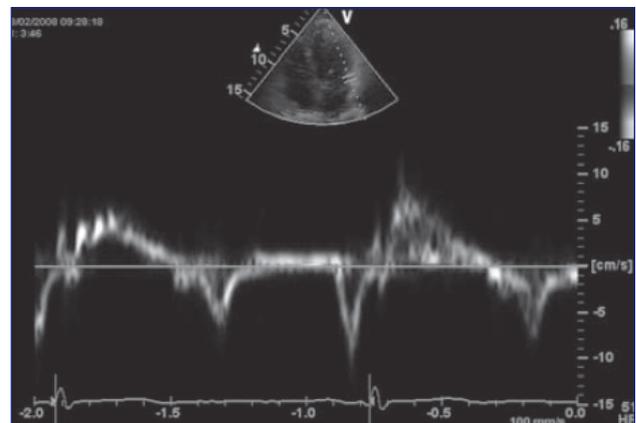


Figura 5: Señal de Doppler tisular en el anillo mitral. Señal de Doppler visual en el anillo mitral lateral. Se observa una onda sistólica positiva que se corresponde a la sístole del ECG y dos ondas negativas (E' y A') que se corresponden a la diástole.

tisular pulsado del anillo mitral, de tal forma que un cociente $E/e' < 8$ indica presiones en aurícula izquierda normales y un valor > 15 establece el diagnóstico de disfunción diastólica significativa con presiones de aurícula izquierda elevadas.

A día de hoy, la limitación del estudio de la función diastólica reside en la necesidad de una interpretación integrada de diferentes parámetros, con la limitación de que la ventana ecocardiográfica y las condiciones en las que se realizan los estudios, especialmente a pacientes

agudos, no permiten en todos los casos la obtención de estos parámetros. Algunos autores han puesto en cuestión la necesidad de documentar disfunción diastólica para realizar el diagnóstico de IC en pacientes con FEVI conservada y síntomas y signos de IC. Este planteamiento se basa en que todos los pacientes con IC, FEVI normal e hipertrofia ventricular izquierda con documentación de presiones telediastólicas aumentadas presentan al menos un parámetro de disfunción diastólica alterado. (25)

	Normal	Estadio I Alteración en la relajación	Estadio II Pseudonormal	Estadio III Restrictivo
Flujo de llenado transmitral	E/A > 1 TDE 150-220 ms TRIV > 100 ms	E/A < 1 TDE > 220 ms TRIV > 100 ms	E/A 1-2 TDE 150-220 ms TRIV 60-100 ms	E/A > 2 TDE < 150 ms TRIV < 60 ms
Flujo vena pulmonar	Sistólico > Diastólico	Sistólico > Diastólico	Sistólico ≤ Diastólico onda Ar > 35 cm/s	Sistólico < Diastólico
Doppler tisular del anillo mitral	E' > 8 cm/s	E' < 8 cm/s	E' < 8 cm/s	E' < 8 cm/s
Velocidad propagación M color	Vp > 45 cm/s	Vp < 45 cm/s	Vp < 45 cm/s	Vp < 45 cm/s

Tabla 3: Diferentes patrones de llenado del ventrículo izquierdo. Ar-A: diferencia entre la duración de la onda A retrógrada calculada con Doppler pulsado en la vena pulmonar y la duración de la onda A de llenado transmitral; E': velocidad promediada de la onda E' calculada con Doppler tisular en anillo mitral septal y lateral; Relación E/A: cociente entre la velocidad de llenado de la onda E en la señal de Doppler pulsado del llenado transmitral y la velocidad de la onda A; TD: tiempo de deceleración de la onda E en la señal de Doppler pulsado del llenado transmitral; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo; Vp: velocidad de propagación del flujo de llenado precoz en el ventrículo calculado en modo M color.

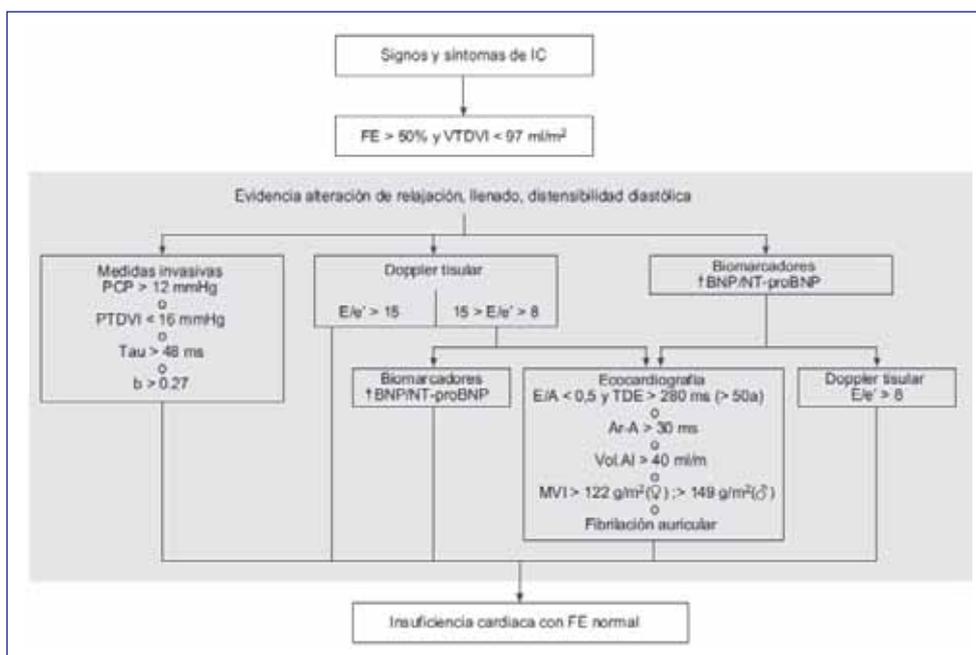
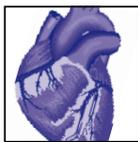


Figura 6: Algoritmo diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica (modificado de Paulus et al 11). IC: insuficiencia cardiaca; FE: fracción de eyección; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; PCP: presión capilar pulmonar; PTDVI: presión telediastólica de ventrículo izquierdo; Tau: constante de relajación de ventrículo izquierdo; b: constante de rigidez del ventrículo izquierdo; BNP: péptido natriurético cerebral; NT-proBNP: fragmento amino terminal péptido natriurético cerebral; E: velocidad de flujo precoz válvula mitral; e': velocidad precoz de acortamiento Doppler tisular; E/A: cociente de velocidad de flujo mitral precoz (E) y tardío (A); TDE: tiempo de desaceleración; MVI: índice de masa ventricular izquierda; AI: aurícula izquierda; Ar: duración de flujo reverso pulmonar sistólico auricular; A: duración de onda de flujo mitral auricular.



Estimación de presiones intracavitarias mediante ecocardiografía doppler

La característica hemodinámica de la IC con función sistólica normal es el incremento compensatorio en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo debido a la alteración diastólica. El cateterismo cardíaco es la técnica estándar para la medición directa de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (normal menor de 16 mmHg). Las potenciales complicaciones de esta técnica hacen que no se utilice para el estudio de la IC por disfunción diastólica. La presión de enclavamiento pulmonar mediante catéter de Swan Ganz (PCP) es la forma de calcular la presión media del capilar pulmonar (normal menor de 12 mmHg) y, a través de ella, deducir la presión de la aurícula izquierda. Por tratarse de una medida invasiva, aunque por acceso venoso, se limita al manejo de la IC en unidades de agudos.

Diferentes parámetros obtenidos mediante las técnicas de ecocardiografía-Doppler han sido propuestos en diversos contextos clínicos para la estimación no invasiva de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. El interés de estas estimaciones tiene una doble aplicación: por un lado, la confirmación diagnóstica de la IC en un paciente con función sistólica conservada; y por otro, al ser medidas fácilmente reproducibles, su posible aplicación en la monitorización, seguimiento y respuesta al tratamiento de estos pacientes.

Varios parámetros han mostrado correlacionarse con un incremento en la presión media de la aurícula izquierda: la ratio E/A elevada, acortamiento del tiempo de deceleración de la onda E (TDE), acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV), descenso en la fracción sistólica del flujo venoso pulmonar o flujo reverso auricular en la vena pulmonar (Ar) prolongado y de alta velocidad. El patrón de llenado mitral de alteración en la relajación se asocia normalmente a presiones de llenado normales.

En los últimos años se ha prestado atención a la combinación de parámetros. Especial interés ha cobrado la relación E/E' que combina la velocidad de la onda E (que representa la cantidad de sangre que entra en el ventrículo izquierdo al inicio de la diástole) con la E' (que representa el gradiente presión necesario para que llenar el ventrículo izquierdo). Es así como un cociente E/E' elevado indica que se requiere un

elevado gradiente de presiones entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo para un pequeño cambio de volumen. Este cociente se correlaciona mejor con las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo que la pendiente de deceleración diastólica del patrón restrictivo u otros parámetros. (26)

La mayoría de autores obtiene el valor E' del promedio entre el E' del anillo mitral a nivel septal (que suele tener una menor velocidad) y la onda E' del anillo a nivel lateral (que suele tener más velocidad). A partir de este cociente se han propuesto ecuaciones para estimar la presión en el capilar pulmonar (PCP) = $1,24 [E/E'] + 1,9$, con una $r = 0,87$. (27)

En pacientes críticos se encontró una buena correlación ($r = 0,68$) entre la relación E/E' y la PCP, especialmente en pacientes con cardiopatía donde una ratio E/E' mayor de 15 presentaba una sensibilidad del 92% y una especificidad del 91% para detectar una PCP mayor de 15 mmHg. (28)

De forma aislada se ha planteado interpretar un cociente E/E' menor de 8 como sugestivo de PCP baja y un cociente mayor de 15 como PCP elevada. (22)

La mayor limitación radica en la falta de validación de la generalización de estas correlaciones y en la dificultad de interpretación de valores intermedios entre 8 y 15, que requieren para su análisis información adicional.

En pacientes con IC crónica se ha sugerido que el cociente E/E' presentaba similar precisión diagnóstica que el BNP para el diagnóstico de IC con función sistólica conservada según criterios de Framingham.

Con el ejercicio y en situaciones de estrés, el corazón con IC realiza un incremento del gasto cardíaco a costa de incrementar las presiones de llenado. Un individuo normal incrementa el gasto sin incrementar las presiones; y si estudiamos sus velocidades con Doppler, incrementa la velocidad E y la velocidad E', con lo que no se modifica la ratio E/E'. (29)

Sin embargo, un paciente con IC, ante el esfuerzo, aumenta la velocidad E sin modificar la velocidad E', con lo que incrementa la ratio E/E'.

Otra ratio empleada es la relación entre el pico E y la Vp (E/Vp), que ha demostrado ser un buen estimador de la presión capilar pulmonar (PCP). De este modo, se propone que se puede estimar la PCP mediante la ecuación de regresión $PCP = 5,27 (E/Vp) + 4,6$. (30)

Una limitación de la propuesta reside en la variabilidad del cálculo de la Vp latido a latido.

La presión telediastólica del ventrículo izquierdo se puede estimar mediante la diferencia en la duración de la onda A reversa (Ar) en la vena pulmonar y la duración de la onda A en el llenado transmitral: si la diferencia se prolonga más de 30 ms, la presión telediastólica del VI es mayor a 15 mmHg. (20)

La limitación del cálculo de este parámetro es que en ocasiones es difícil definir con precisión el comienzo y final de ambas curvas.

En la figura 6 se representa el algoritmo diagnóstico de consenso propuesto por el grupo de trabajo de ecocardiografía e IC de la Sociedad Europea de Cardiología.(11)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la IC diastólica permanece dentro del campo del empirismo, ya que los datos de estudios son limitados. La terapéutica se basa en la identificación de la causa y su tratamiento, con atención a los posibles beneficios de las drogas sobre la IC diastólica. Siempre tener en cuenta que la excesiva reducción de la precarga en la hipertrofia de VI severa puede producir obstrucción dinámica con hipotensión y caída del gasto cardiaco.

Existen pocos estudios que hayan evaluado fármacos en la IC diastólica y ninguno ha demostrado un claro efecto beneficioso. En espera de nuevos resultados de ensayos clínicos parece que la combinación de diuréticos, antihipertensivos cronotropos negativos (bloqueadores beta o antagonistas del calcio) y antagonistas de los receptores de angiotensina II, junto con el tratamiento de la patología causal puede constituir la mejor estrategia.

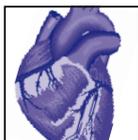
PRONÓSTICO

Aunque la información disponible sobre esta afección es escasa y la población de pacientes con IC diastólica es muy heterogénea, se estima que la supervivencia a largo plazo iguala a la de la insuficiencia cardiaca sistólica (31), con una mortalidad anual del 8%. La alta prevalencia de la cardiopatía isquémica y valvular hace difícil conocer qué proporción de mortalidad es debida a enfermedad causal y cuál a IC diastólica. También

son factores importantes de mortalidad la avanzada edad media de presentación y la frecuente comorbilidad asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality I 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000 Sep 5;102(10):1126-31.
2. Martínez-Sellés M, García-Robles J, Prieto L, Frads E, Muñoz R, Díaz-Castro O, et al. Características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2002 Jun; 55 (6):579-86.
3. Anguita M, Ojeda S. Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl):53F-8F.
4. Castro A, Barge E. Concepto y pronóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl):9F-14F.
5. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105:1503-8.
6. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. LV Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2:105-12.
7. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
8. Choudhury L, Gheorghide M, Bonow RO. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2002; 89:719.
9. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-50.
10. Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ, et al. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102:203.
11. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539.
12. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA



- Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119: 1977–2016.
13. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26: 2277–84.
 14. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, Januzzi JL. Association between troponin T and impaired left ventricular relaxation in patients with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10:765–8.
 15. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 381-96.
 16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107.
 17. Wang J, Nagueh SF. Current Perspectives on Cardiac Function in Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2009;119: 1146–57.
 18. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:10–5.
 19. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 8-18.
 20. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1687-96.
 21. De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort, Vierendeels JA, Van der Aa RP, Cramer MJ. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 19-28.
 22. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000; 102: 1788-94.
 23. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1434-8.
 24. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 87-92.
 25. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001; 104: 779-82.
 26. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007; 116: 637-47.
 27. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1527-33.
 28. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004; 109: 2432-9.
 29. Ha JW, Lulic F, Bailey KR, Pellikka PA, Seward JB, Tajik AJ, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 114-5.
 30. García MJ, Ares MA, Asher C, Rodríguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:448-54.
 31. Shamagian LG, González-Juanatey JR, Varela A, García JM, Virgos A. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J*. 2005;26:2251–8.



OSTIUM PRIMUM Y DERRAME PERICÁRDICO SEVERO

OSTIUM PRIMUM AND SEVERE PERICARDIAL EFFUSION

Autores:

Javier Alameda Serrano, Juan Francisco Cueva Recalde, Miguel Martínez Marín, Lena del Pilar Castro Figueroa, Pablo Revilla Martí, Isaac Lacambra Blasco, Eva Moreno Esteban, Francisco Roncalés G^a-Blanco.

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza

Correspondencia:

javieralameda86@hotmail.com

RESUMEN

La comunicación interauricular es la tercera cardiopatía congénita (CC) más frecuente en el Síndrome de Down. Se trata de una CC no cianógena que se puede sospechar por la presencia de un soplo eyectivo pulmonar, a causa del incremento del flujo en cavidades derechas, así como un desdoblamiento fijo del segundo ruido.

Presentamos el caso de un paciente afecto de S. de Down, con CIA tipo *ostium primum* no diagnosticado hasta la edad adulta, que presenta una insuficiencia respiratoria a causa de un derrame pericárdico severo de rápida instauración.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down, comunicación interauricular, *ostium primum*, pericarditis constrictiva.

ABSTRACT

Interauricular communication (IAC) is the third more frequent congenital heart disease (CHD) in Down Syndrome. It's a non cyanotic CHD that can be suspected with the presence of an eyective pulmonary murmur, due to the increase of right chambers flow, and with a second sound fixed splitting.

We present the case of a Down Syndrome patient, with IAC *ostium primum* type non diagnosed until young adulthood, presenting a respiratory failure due to a quickly established severe pericardial effusion.

KEY WORDS

Down Syndrome, interauricular communication, *ostium primum*, constrictive pericarditis.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 46 años afecto de síndrome de Down. Entre sus antecedentes personales destacan bronquitis crónica, insuficiencia venosa crónica y dudoso Síndrome de apnea obstructiva del sueño, sin tratamiento con CPAP (no lo toleró). Previamente había estado ingresado por neumonía secundaria a Gripe A.

El enfermo ingresó por proceso infeccioso respiratorio y fiebre (38°C), asociando expectoración purulenta. En la analítica sanguínea destacaba leve leucocitosis sin



neutrofilia (13.100 leucocitos/mm³; Neutrófilos 72,9%). Se inició tratamiento con levofloxacino iv, cambiando posteriormente a ceftriaxona y azitromicina. En la radiografía de tórax al ingreso se observaba aumento importante de la silueta cardiaca y ensanchamiento mediastínico (Figura 1).

En el momento del ingreso la temperatura era de 36,7°C, FC 95 lpm, TA 123/74 mmHg y Sat. O₂ de 92% con gafas endonasales a 3 lpm. El electrocardiograma mostraba un ritmo sinusal a 90 lpm sin otras alteraciones significativas. A la auscultación se apreciaba un soplo sistólico en foco aórtico y pulmonar. Se le realizó un primer ecocardiograma transtorácico objetivando una comunicación interauricular tipo *ostium primum* de 25 mm con shunt I-D significativo, así como IM I/IV, IT II/IV y PAPS 41 mmHg. El paciente persistía con malestar general, disnea y desaturaciones intermitentes. Se repitió el ecocardiograma transtorácico 6 días más tarde objetivándose derrame pericárdico significativo, hipertensión pulmonar moderada y ausencia de vegetaciones. FEVI 76%, IM II/IV, derrame pericárdico de 18 mm, PAPS 55 mmHg, IT III/IV. (Figura 2) En el ETE se apreciaba derrame pericárdico severo (22 mm) con trabeculación en su interior, CIA *ostium primum* de 25 mm y septo interventricular íntegro, aunque con tabique membranoso fino (sin detectarse shunt a ese nivel). (Figura 3.1-3.4) Se realizaron varios hemocultivos, observándose únicamente en uno de ellos positividad para streptococcus viridans

sensible a beta-lactámicos. En la Unidad de Cuidados Intensivos se realizó pericardiocentesis, extrayéndose 1000 cc de líquido hemorrágico. En el análisis de este no se encontraron signos de proceso inflamatorio (no leucocitos ni gérmenes). Una semana después del último ecocardiograma se llevó a cabo nuevo ETT mostrando derrame pericárdico moderado (17 mm) de localización asimétrica con fusión de hojas en segmentos laterales, trabeculado y con datos ecocardiográficos de fisiología efusivo-constrictiva sin imágenes sugestivas de endocarditis infecciosa. (Figura 4) De cara al alta, se realizó ecocardiograma transtorácico pasados ocho días del previo, observando derrame pericárdico ligero (7 mm) sin signos de repercusión hemodinámica. IM I/IV, IT II/IV. (Figura 5)

DESARROLLO EMBRIONARIO

La cavidad sinoatrial primitiva es separada en aurícula derecha e izquierda por el crecimiento del techo auricular hacia la región inferior formando el *septum primum* hacia el canal AV, de esta manera se crea el *ostium primum* en la región inferior interatrial. Numerosas perforaciones se forman en la porción anterosuperior del *septum primum*. La coalescencia de estas perforaciones forman el *ostium secundum*. El *septum secundum* separa completamente las cámaras auriculares a excepción de un orificio central-la fosa oval-que es cubierta por tejido del *septum primum*, formando la valva del foramen oval [1].



Figura 1

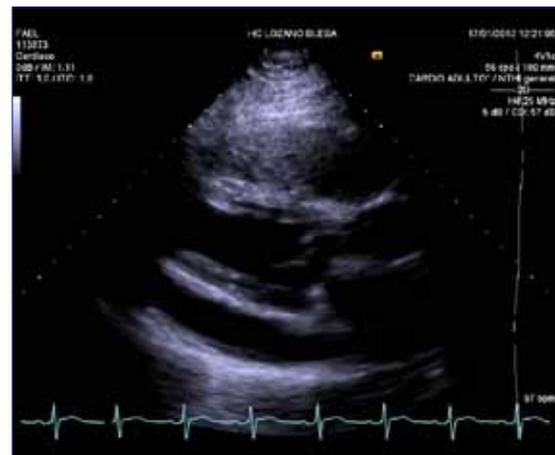


Figura2

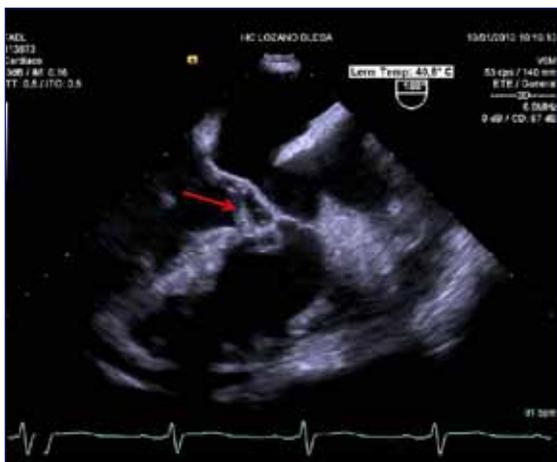


Figura 3.1: Ostium primum; tabique interventricular membranoso alterado (flecha).

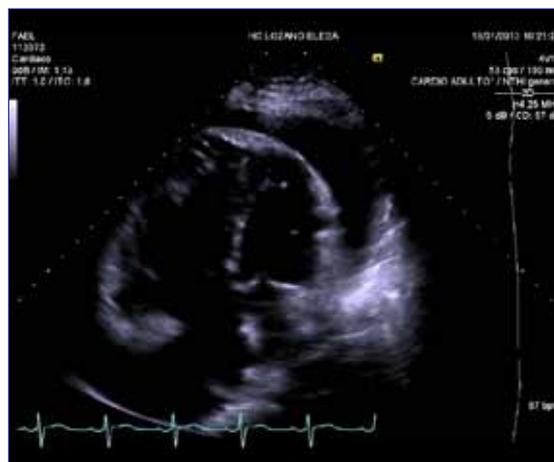


Figura 3.3: Derrame pericárdico severo.

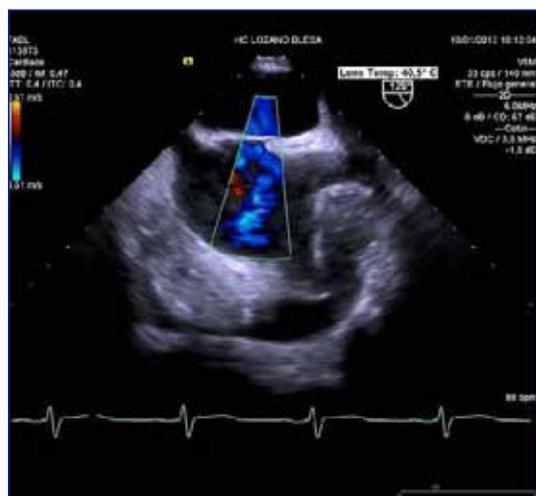


Figura 3.2: Shunt I-D.



Figura 3.4: Trabeculación del derrame pericárdico.

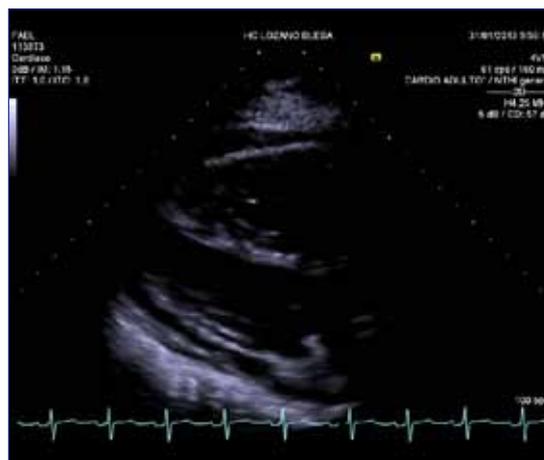


Figura 4

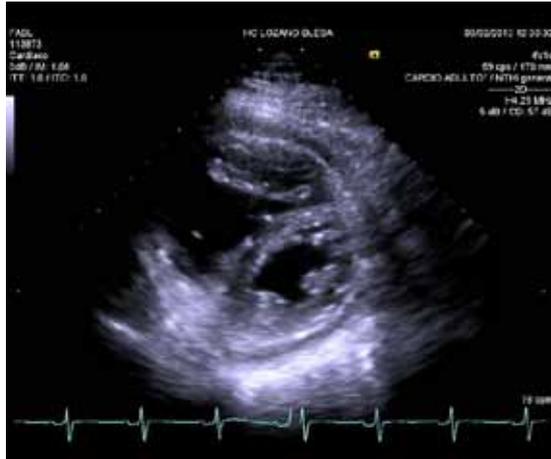
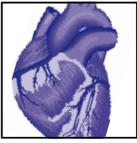


Figura 5

TRATAMIENTO

La reparación quirúrgica de las comunicaciones interauriculares tiene baja mortalidad (<1% en pacientes sin comorbilidades significativas) y buenos resultados a largo plazo cuando se realiza de manera temprana (infancia, adolescencia) en ausencia de hipertensión pulmonar [2]. Las indicaciones de intervención sobre los defectos septales auriculares son los siguientes:

1.- Los pacientes con shunt significativo (signos de sobrecarga de VD) y resistencias vasculares pulmonares (PVR) <5 unidades Wood deberían someterse al cierre de la CIA sin tener en cuenta los síntomas. (Evidencia clase I, nivel B)

2.- El método a elegir en la reparación del *ostium secundum*, cuando es aplicable, es el cierre mediante dispositivo. (Evidencia clase I, nivel C)

3.- En pacientes con sospecha de embolismo paradjico (excluyendo otras causas) debe ser considerado el cierre de la CIA independientemente del tamaño de la misma. (Evidencia clase IIa, nivel C)

4.- En pacientes con resistencias vasculares pulmonares (PVR) >5 unidades Wood pero <2/3 de las resistencias vasculares sistémicas (SVR), o una presión arterial pulmonar (PAP) <2/3 de la presión sistémica y evidencia de shunt I-D puede ser considerada la intervención. (Evidencia clase IIb, nivel C)

5.- El cierre de la CIA debe ser evitado en enfermos con fenómeno de Eisenmenger. (Evidencia clase III, nivel C)

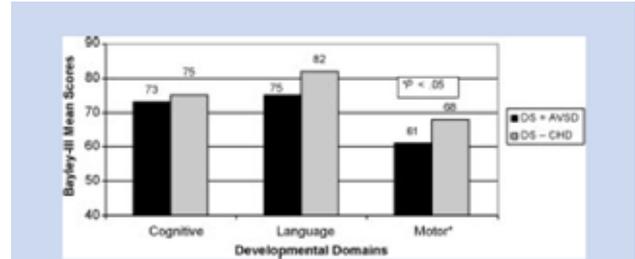


FIG. 1. Bayley-III composite scores of DS + AVSD compared to DS - CHD. Note: Bayley-III composite scores have means of 100 and standard deviations of 15 in samples of typically developing children. Composite scores <69 indicate severe developmental delay.

Figura 6

Si atendemos a la alteración nominada como *ostium primum* y su abordaje quirúrgico observamos que, la esternotomía media es el abordaje habitual para la corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea (CEC) cuando esta indicada. En la actualidad se trata de realizar un abordaje mínimamente invasivo en cardiopatías congénitas no complejas, como la CIA, que ofrezcan menos secuelas estéticas. En trabajos previos se comparó la esternotomía media con el abordaje submamario (esternotomía anterolateral derecho), observando ausencia de diferencias en los tiempos de CEC, estancias en UCI ni alta hospitalaria. Así mismo en trabajos más recientes se han comparado el abordaje axilar con el submamario. En estos se mostraba como en pacientes seleccionados y con defectos abordables a través de la aurícula, la vía axilar derecha era tan segura como la submamaria [3].

Destacar la importancia actual de las técnicas intervencionistas en el cierre percutáneo de la CIA en los casos que cumplen los criterios oportunos.

El 41-56% de los individuos con Síndrome de Down tienen defectos cardiacos congénitos. En estudios basados en población con S. Down y enfermedad cardiaca congénita se encontraban: -Defecto del septo auriculoventricular: 31-61%; -Defectos del tabique interauricular: 11-44%; -Defectos del tabique interauricular: 11-42%; -Tetralogía de Fallot: 3-7% [4]

Se realizaron estudios para valoración de el neurodesarrollo en estos enfermos con afectación cardiaca,

observando un mayor déficit a nivel motor, estadísticamente significativo; así mismo se apreció un menor *score* cognitivo y del lenguaje aunque estos dos sin cumplir significación estadística. (Figura 6)

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald's Heart Disease. 8^a ed. Vol. 2. Madrid: Saunders Elsevier; 2012.
2. Helmut Baumgartner (Chairperson) (Germany)*, Philipp Bonhoeffer (UK), Natasja M.S. De Groot (The Netherlands), Fokko de Haan (Germany), John Erik Deanfield (UK), Nazzareno Galie (Italy), Michael A. Gatzoulis (UK), Christa Gohlke-Baerwolf (Germany), Harald Kaemmerer (Germany), Philip Kilner (UK), Folkert Meijboom (The Netherlands), Barbara J.M. Mulder (The Netherlands), Erwin Oechslin (Canada), Jose M. Oliver (Spain), Alain Serraf (France), Andras Szatmari (Hungary), Erik Thaulow (Norway), Pascal R. Vouhe (France), Edmond Walma (The Netherlands). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (version 2010). Eur Heart J ehq249 first published online 2010. doi:10.1093/eurheartj/ehq249
3. Juan Miguel Gil-Jaurena, Juan-Ignacio Zabala, Lourdes Conejo, Victorio Cuenca, Beatriz Picazo, Clara Jiménez, Rafael Castillo, Manuel Ferreiros, Manuel de Mora y Julio Gutiérrez de Loma. Cirugía mínimamente invasiva en niños. Corrección de la comunicación interauricular por vía axilar y submamaria. Rev Esp Cardiol. 2011;64(3):208-212
4. Jeannie Visootsak, William T. Mahle, Paul M. Kirshbom, Lillie Huddleston, Marcia Caron-Besch, Amy Ransom, and Stephanie L. Sherman. Neurodevelopmental outcomes in children with Down Syndrome and congenital Heart Defects. Am J Med Genet Part A 155:2688-2691



MIOCARDIOPATIA CIRRÓTICA

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY

Autores:

Castro Figueroa, Lena. Cueva Recalde, Juan Francisco. Alameda Serrano, Javier. Martínez Martín, Miguel, Matajira Chia, Tatiana. Rodrigo, Gonzalo. Pelegrín Díaz, Juana. Moreno Eva, Roncalés G^a-Blanco Francisco.

Servicio de Cardiología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Correspondencia:

lenna-castro@hotmail.com

RESUMEN

La Miocardiopatía cirrótica es un síndrome descrito recientemente, que se caracteriza por una respuesta alterada y limitada al estrés fisiológico o patológico, asociada a anomalías electrofisiológicas, con una función contráctil conservada en reposo, en ausencia de cardiopatía conocida e independiente de la causa de cirrosis. Esta enfermedad es de difícil diagnóstico y confiere mal pronóstico al paciente cirrótico, especialmente en el ámbito de la descompensación aguda. Presentamos un caso de Miocardiopatía cirrótica y revisamos la literatura existente sobre esta entidad.

PALABRAS CLAVE

Miocardiopatía cirrótica, QT largo, Disfunción diastólica.

ABSTRACT

Cirrhotic cardiomyopathy (CC), a recently described syndrome, is characterized by abnormal and blunted response to physiologic or pathological hemodynamic stress and electrophysiological abnormalities, this in absence of contractile dysfunction and structural cardiomyopathy. CC exists irrespective of the etiology of hepatic injury, and represents a diagnostic challenge requiring a high suspicious approach. In general, but specifically in the context of acute decompensation, CC entails a poor prognosis. Herein we present a case report about CC and an updated evidence review.

KEY WORDS

Cirrhotic cardiomyopathy, long QT, Diastolic dysfunction.

CASO CLÍNICO

Varón de 45 años de edad con antecedentes personales de urticaria, tabaquismo activo (40 cig/d) y bebedor habitual de alcohol, que acude al servicio de urgencias por aumento del perímetro abdominal, disminución de la diuresis, ictericia y deposiciones diarreicas líquidas de 3 semanas de evolución. En la exploración física: Consciente, orientado, reactivo, perceptivo, TA: 125/65 mmHg FC: 90x' FR: 14x'. Exploración

cardiopulmonar normal. En la exploración abdominal se observan signos de ascitis en abundante cuantía, que dificulta la detección de masas o visceromegalias, con peristaltismo normal.

Las pruebas complementarias muestran bilirrubina total: 16,9 mg/dL, albúmina: 2,4 g/dL creatinina: 2,1 mg/dL, Na: 123 mEq/L, K: 2,5 mEq/L y actividad de Protrombina: 35% Análisis del líquido ascítico: leucocitos: 500/mm³ con 50% de neutrófilos. Hemocultivos y cultivos de líquido ascítico negativos.

- Ecografía abdominal: Patrón de cirrosis y esteatosis moderada con hipertensión portal (ascitis +++ y dilatación portal con repermeabilización de vena umbilical). Microlitiasis múltiple y barro biliar vesicular sin dilatación biliar.
- Ecocardiograma transtorácico: Aurícula izquierda severamente dilatada. Patrón de alteración de la relajación. Ventriculo izquierdo ligeramente dilatado con función sistólica conservada y sin asimetrías segmentarias. Resto normal.

El paciente ingresa en el servicio de Digestivo por descompensación edemato-ascítica y síndrome hepato-renal tipo I, secundario a cirrosis hepática de etiología alcohólica. Tras la administración de sobrecarga hidrosalina y la albúmina, no se detecta mejoría de la función renal, por lo que se inicia terlipresina, tras lo que la función renal mejora. Posteriormente desarrolló cuadro de peritonitis bacteriana espontánea, por lo que recibe Imipenem, Linezolid y fluconazol. Durante el ingreso presenta edema agudo de pulmón, iniciándose tratamiento diurético y 3 días después tuvo un episodio presincojal, por lo que se realiza ECG (Figura 1), donde se detecta la presencia de QT largo y episodios de taquicardia ventricular polimórfica (Torsade de points, figura 2), trasladándose a la UCI. La determinación iónica mostró Na: 135 mEq/L, K: 2,68 mEq/L, Mg: 0,93 mEq/L y Ca: 8,6 mEq/L. Se suspenden fármacos que prolonguen el QT y se inicia reposición de Iones y perfusión de isoproterenol, con lo que el QT se acorta sin llegar a la normalidad, pero desaparecen las arritmias ventriculares. Se da alta a planta de digestivo 6 días tras el ingreso en dicha unidad.

Durante su estancia en digestivo persiste prolongación del intervalo QT (Figura 2) a pesar de haber corregido las causas metabólicas y de retirar los fármacos que

podían prolongarlo, por lo cual se plantea la posibilidad de que la causa del QT largo, pudiera ser secundaria a Miocardiopatía cirrótica. Se instaura tratamiento con betabloqueantes y se indica evitar fármacos que prolongan el QT. Presenta una evolución satisfactoria y es dado de alta para seguimiento en consultas externas.

En el seguimiento en las consultas externas de Cardiología, se ha evidenciado la reducción paulatina del intervalo QT en la medida que la situación clínica del paciente mejora, sin llegar a la normalidad.

DISCUSIÓN

Las primeras descripciones del compromiso cardíaco en los pacientes cirróticos se han caracterizado por la presencia de un gasto cardíaco elevado, lo que ha sido atribuido clásicamente a la liberación de un vasodilatador endógeno o a la utilización alterada de la tiamina en la cirrosis alcohólica (1), sin embargo en los últimos años se ha observado que a pesar de la elevación del gasto cardíaco, estos pacientes presentan una respuesta hemodinámica inadecuada al ejercicio y al estrés farmacológico, caracterizada por una disminución de la función contráctil del corazón en estas situaciones, lo que llevó, hace algunos años, a describir formalmente este síndrome como Miocardiopatía cirrótica (2,3).

Esta entidad se ha definido como la Disfunción cardíaca crónica que afecta a los pacientes cirróticos, caracterizada por la respuesta contráctil miocárdica alterada al estrés y/o disfunción diastólica, asociada a anomalías electrofisiológicas en ausencia de cardiopatía conocida e independiente de la causa de cirrosis.

En los pacientes con enfermedad hepática avanzada, ocurren ciertos fenómenos fisiopatológicos que explican gran parte de los cambios que se describen en el sistema cardio-vascular.

A nivel de la resistencia vascular sistémica se ha descrito la presencia de una vasodilatación arterial esplácnica, que es la responsable del estado hiperdinámico en reposo. Sin embargo, diversos modelos experimentales en animales han demostrado que dicha vasodilatación esplácnica se acompaña de alteraciones en las señales de calcio intracelular a nivel del miocito, con la consecuente alteración de la respuesta contráctil, que por otra parte se ha descrito, es favorecida por la disfunción autonómica que se observa en los cirróticos (4).

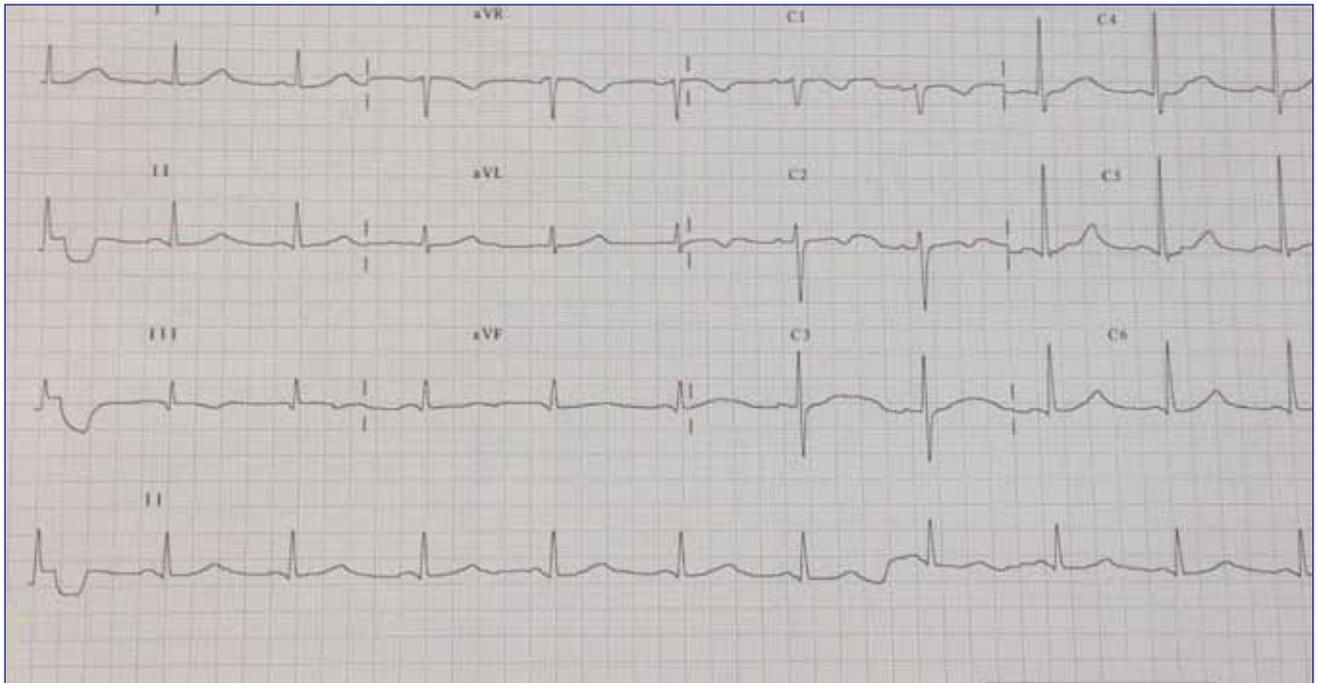
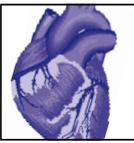


Figura 1

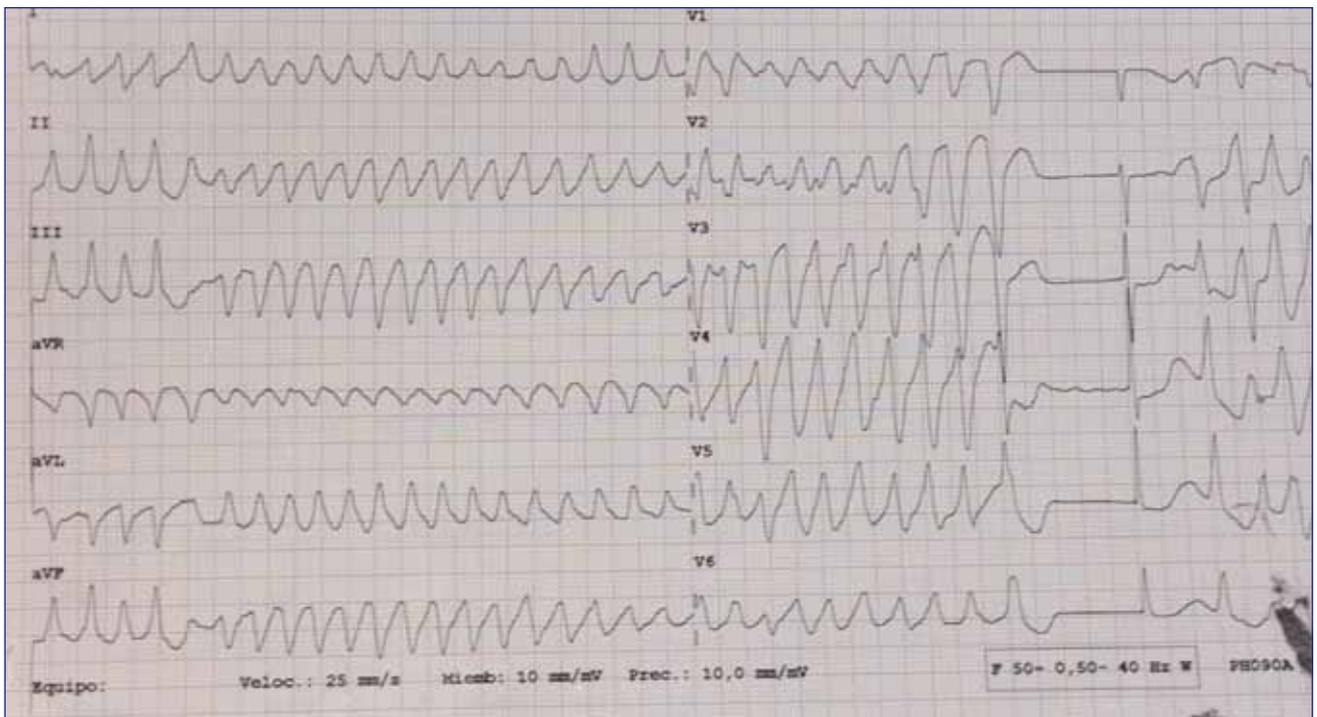


Figura 2

Existen otros cambios que han sido clásicamente observado en estos pacientes, como la expansión de volumen plasmático, que ocurre de forma precoz en la cirrosis, incluso antes de la formación de ascitis, pero en la medida que la descompensación hepática progresa, hay una redistribución de dicho volumen con una disminución relativa en la circulación central y un aumento en el lecho esplácnico (5). También se ha descrito un aumento de la compliance arterial, secundario a la reducción en el grosor de las paredes de los vasos periféricos, secundario a la disminución del músculo liso vascular por sobreproducción del óxido nítrico, originando una disminución del tono vascular que lleva a hipovolemia funcional, a pesar de la sobrecarga de volumen en términos absolutos (6).

El diagnóstico de esta entidad es difícil, dado que en reposo la función cardíaca de estos pacientes es normal, lo que hace que los datos epidemiológicos disponibles sean escasos. La mayoría de los pacientes se diagnostican en fases de descompensación de la cirrosis, donde se presentan con clínica de insuficiencia cardíaca diastólica o de alto gasto (2). La historia natural de esta enfermedad muestra que suele ser bien tolerada y asintomática durante meses y años, dado que la misma vasodilatación esplácnica disminuye la post-carga del ventrículo izquierdo pudiendo enmascarar la presencia de disfunción ventricular en las fases iniciales. Sin embargo, la presencia de estrés fisiológico o farmacológico, las infecciones, el implante de TIPS (shunt portosistémicos intrahepáticos transyugulares), o el trasplante hepático pueden desenmascarar las alteraciones en la función miocárdica de estos pacientes, poniendo en evidencia la presencia de Miocardiopatía cirrótica.

Un amplio espectro de manifestaciones clínicas pueden observarse en esta entidad, que se resumen en la insuficiencia cardíaca de alto gasto. Los cambios que se observan a nivel ecocardiográfico se ven reflejados en la tabla 1.

Múltiples alteraciones electrofisiológicas se han reconocido en los pacientes con cirrosis, relacionados con la disfunción autonómica, la disfunción hepática y la hipertensión portal: QT prolongado, disincronía eléctrica y mecánica e incompetencia cronotropa. (7) De hecho la prolongación del intervalo QT se observa incluso con leves incrementos de la presión portal y se ha descrito

Relación E/A menor o igual a 1
Tiempo de desaceleración > 200 mseg.
Tiempo de relajación isovolumétrica > 80 mseg.
Aurícula izquierda dilatada
Disminución de la contractilidad
Aumento del espesor parietal ventricular
FEVI < 55% en reposo
Relación período de contracción isovolumétrica al tiempo de eyección prolongado.

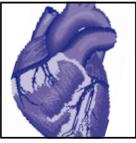
Tabla 1: Signos ecocardiográficos de la Miocardiopatía cirrótica.

que tanto la prolongación de la repolarización, debido a las anomalías de los canales de Potasio, como la hiperactividad simpato-adrenérgica, pueden contribuir a esta entidad (8). La dispersión del intervalo QT ha sido asociada con la severidad de la disfunción hepática (9).

La miocardiopatía cirrótica añade un factor de mal pronóstico al paciente cirrótico, especialmente en el ámbito de la descompensación aguda. El gasto cardíaco alterado origina una reducción en el volumen circulatorio efectivo y disminuye la perfusión renal, favoreciendo el síndrome hepatorenal (10,11)

No se ha descrito un tratamiento específico para el amplio espectro de la miocardiopatía cirrótica, pero se han hecho algunas observaciones sobre el tratamiento de estos pacientes.

- Los betabloqueantes, que ya son usados en cirrosis para reducir la hipertensión portal, también reducen el intervalo QT. Sin embargo no hay estudios de la efectividad de diuréticos y betabloqueantes en la Miocardiopatía cirrótica.
- El implante de TIPS produce un paso importante de volumen desde el lecho esplácnico al corazón, por lo que suelen empeorar la función cardíaca de estos pacientes.
- El trasplante hepático se asocia con un 25% de complicaciones cardiovasculares en el postoperatorio de los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía cirrótica, sin embargo, a largo plazo la función cardíaca mejora (12).



- Tras el trasplante, se suele observar una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la disfunción diastólica, con normalización de la respuesta sistólica al estrés y de la capacidad durante el ejercicio (13).

CONCLUSIONES

Una proporción importante de pacientes cirróticos tienen parámetros ecocardiográficos normales en reposo pero manifiestan una respuesta anormal durante el ejercicio, el estrés, tras el implante de TIPS o tras el trasplante hepático, lo que se ha descrito como Miocardiopatía Cirrótica. Esta entidad, recientemente descrita, no tiene criterios diagnósticos específicos y su diagnóstico es difícil.

La incapacidad para aumentar el gasto cardíaco que caracteriza esta entidad actúa como un cofactor en las complicaciones de estos pacientes con síndrome hepatorenal o shock y se ha descrito como un factor de mal pronóstico.

No se han evaluado tratamientos específicos pero se recomienda una monitorización y tratamiento agresivo de la condición desencadenante, la vigilancia y tratamiento de la insuficiencia cardíaca, así como el uso de betabloqueantes, que pueden reducir el intervalo QT que suele observarse en esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shorr E., Zweifach B.W., Furchgott R.F., Baez S.; Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. IV. Tissue origins of the vasotropic principles, VEM and VDM, which appear during evolution of hemorrhagic and tourniquet shock. *Circulation*. 3 1951:42-79.
2. Pozzi M., Carugo S., Boari G.; Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 26 1997:1131-1137.
3. Wong F., Liu P., Lilly L., Bomzon A., Blendis L.; Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 97 1999:259-267.
4. Benoit J.N., Womack W.A., Hernandez L., Granger D.N.; "Forward" and "backward" flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology*. 89 1985:1092-1096.
5. Levy M., Wexler M.J.; Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity. *J Lab Clin Med*. 91 1978:520-536.
6. Bolognesi M., Sacerdoti D., Piva A.; Carbon monoxide-mediated activation of large conductance calcium-activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilatation in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 321 2007:187-194.
7. Bernardi M., Calandra S., Colantoni A.; Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*. 27 1998:28-34.
8. Ward C.A., Ma Z., Lee S.S., Giles W.R.; Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol*. 273 1997:537-544.
9. Hansen S., Møller S., Bendtsen F., Jensen G., Henriksen J.H.; Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes. *J Hepatol*. 47 2007:373-380.
10. Zambruni A., Trevisani F., Caraceni P., Bernardi M.; Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 44 2006:994-1002.
11. Wong F.; Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*. 3 2009:294-304.
12. Ripoll C., Catalina M.V., Yotti R.; Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation*. 85 2008:1766-1772.
13. Torregrosa M., Aguadé S., Dos L.; Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 42 2005:68-74.

EFICACIA QUE
SALVA+VIDAS
que clopidogrel¹



1 DE CADA 6 PACIENTES CON SCA MUERE
DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DE SUFRIR UN EVENTO
CARDIOVASCULAR²

 **BRILIQUE™**
ticagrelor

ES EL PRIMER Y ÚNICO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO
ORAL QUE EVIDENCIA UNA REDUCCIÓN DEL **21%** DE LA
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR FRENTE A CLOPIDOGREL^{1,3}

1. Wallentin L et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57 2. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am Heart J. 2007;153(1):29-35. 3. Wallentin L et al. Supplementary appendix to ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.

PREMIO EDIMSA
MEDICAMENTO
DEL AÑO 2012

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Brique 90 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 90 mg de ticagrelor. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra.

DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Brique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (arregia inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMCEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC). Para más información ver sección Propiedades farmacodinámicas. **Posología y forma de administración.** Posología. El tratamiento con Brique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Los pacientes tratados con Brique deben tomar también AAS diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Tras una única dosis de AAS, Brique debe utilizarse con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg de AAS (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Se recomienda continuar con el tratamiento hasta 12 meses a menos que la interrupción de Brique esté clínicamente indicada (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La experiencia durante más de 12 meses es limitada. En pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA), la interrupción prematura de cualquier antiagregante plaquetario, incluyendo Brique, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento. Deben evitarse también fallas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de Brique, debe tomar sólo un comprimido de 90 mg (su siguiente dosis) a su hora habitual. Se puede cambiar a los pacientes tratados con clopidogrel directamente a Brique si fuera necesario (ver sección Propiedades farmacodinámicas). No se ha investigado el cambio de prasugrel a Brique. **Poblaciones Especiales. Pacientes de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección Propiedades farmacodinámicas). **Pacientes con insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacodinámicas). No hay datos disponibles sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto, Brique no está recomendado en estos pacientes. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Brique no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave está por lo tanto contraindicado (ver sección Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas). **Pacientes pediátricos.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brique en niños menores de 18 años de edad en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles (ver sección Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacológicas). **Forma de administración.** Via oral. Brique puede administrarse con o sin alimentos. **Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes (ver sección Reacciones adversas). • Hemorragia patológica activa. • Historia de hemorragia intracraneal (ver sección Reacciones adversas). • Insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas). • La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, debido a que la co-administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). • Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de hemorragia. En el estudio pivotal de fase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes) los principales criterios de exclusión incluyeron el aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia o anemia clínicamente importante, hemorragia intracraneal previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor en los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con Brique y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragia grave no relacionada con un IDAC y también de forma más general, en hemorragias que requirieron atención médica, es decir, hemorragias PLATO Mayor + Menor, pero no hemorragias Mortales ni Potencialmente Mortales (ver sección Reacciones adversas). Por lo tanto, el uso de Brique en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, Brique debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: • Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de Brique está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con un historial de hemorragia intracraneal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección Contraindicaciones). • Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en las 24 horas siguientes a la administración de Brique. No existen datos sobre Brique en relación al beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas; la presencia de Brique circulante puede inhibir a las plaquetas transfundidas. Dado que la administración concomitante de Brique con desmopresina no reduce el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con Brique puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia. Cirugía. Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando Brique antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), Brique presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía (ver sección Reacciones adversas). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con Brique 7 días antes de la intervención (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia. Al haberse observado pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, en un estudio clínico previo, los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presentan síndrome de distorsión de módulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Brique. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar Brique con precaución en esos pacientes (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Además, se debe tener precaución cuando se administre Brique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares ≥ 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Disnea. La disnea se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con Brique y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea como causalmente relacionada con el tratamiento con Brique. Normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con Brique (ver sección Reacciones adversas). Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerada, debe interrumpirse el tratamiento con Brique. Aumentos de creatinina. Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con Brique (ver sección Reacciones adversas). No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal después de un mes y a partir de entonces, de acuerdo con la práctica médica habitual, prestando especial atención a los pacientes ≥ 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un APA. Aumento del ácido úrico. En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor presentaron mayor riesgo de hiperuricemia que aquellos pacientes que recibían clopidogrel (ver sección Reacciones adversas). Debe tenerse precaución al administrar ticagrelor a pacientes con un historial de hiperuricemia o artritis gótica. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. Otros. En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la administración concomitante de Brique con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg) (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La administración concomitante de Brique con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada (ver sección Contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante puede ocasionar un aumento considerable de la exposición a Brique (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), debido a que la administración concomitante puede llevar a una disminución en la exposición y eficacia del ticagrelor (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se recomienda la administración concomitante de Brique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del comuezo del centeno) ya que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se recomendó el uso concomitante de Brique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización clínica y analítica cuando se administre digoxina de forma concomitante con Brique (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brique con inhibidores potentes de la P-glicoproteína (P-gp) (por ejemplo verapamilo, quinidina, ciclosporina) que podrían aumentar la exposición al ticagrelor. Si no puede evitarse la asociación, debe realizarse la administración concomitante con precaución (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp. **Efectos de otros medicamentos sobre Brique. Medicamentos metabolizados por CYP3A4. Inhibidores del CYP3A4.** Los inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La C_{min} y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y la administración concomitante con Brique está contraindicada (ver sección Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). • Inhibidores moderados del CYP3A4 - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la C_{min} en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la C_{min} del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprevinir, aprepitant, eritromicina y flucanazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con Brique. **Inductores del CYP3A4.** La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la C_{min} y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La C_{min} del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a Brique. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A4 puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otros. Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacodinámica de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasia deberán ser usados con precaución en combinación con Brique (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brique con inhibidores potentes de P-gp (por ejemplo, verapamilo, quinidina y ciclosporina) que podrían aumentar la exposición de ticagrelor. Si están clínicamente indicados, la co-administración debe realizarse con precaución (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Efectos de Brique sobre otros medicamentos. Medicamentos metabolizados por CYP3A4.** • **Simvastatina.** La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la C_{min} de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la C_{min} del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar efectos adversos de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brique puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de Brique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). • **Atorvastatina.** La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la C_{min} del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la C_{min} de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos. • No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93%

de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos. Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de Brique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del comuezo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Medicamentos metabolizados por CYP2C9.** La administración concomitante de Brique y tobutamida no alteró las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y la tobutamida. **Anticonceptivos orales.** La administración concomitante de Brique y levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró la farmacodinámica del levonorgestrel. No se prevé que la administración concomitante de Brique con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales. **Sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) (incluyendo la digoxina y ciclosporina).** La administración concomitante de Brique aumentó la C_{min} de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la C_{min} y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles medios y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina y ciclosporina, de forma concomitante con Brique (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Otros tratamientos concomitantes. Medicamentos conocidos por inducir bradicardia.** Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre Brique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina). En el estudio PLATO, Brique se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver sección Propiedades farmacodinámicas). No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos. La administración concomitante de Brique con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPA) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de Brique con medicamentos conocidos por alterar la hemostasia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con IRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar IRS con Brique, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Brique. **Embarazo.** No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o no sometidas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Brique no está recomendado durante el embarazo. **Lactancia.** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en el leche (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Brique, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos de Brique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cabe esperar que la influencia de Brique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea una nula o insignificante. **Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La seguridad de Brique en pacientes con síndrome coronario agudo (AI, IMCEST e IMCEST) se ha evaluado en un único estudio pivotal de fase 3 PLATO (estudio [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes), en el que se comparó a pacientes tratados con Brique (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día como dosis de mantenimiento) frente a pacientes tratados con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg una vez al día como dosis de mantenimiento) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y con otros tratamientos convencionales. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con ticagrelor fueron disnea, contusión y epistaxis, y estos acontecimientos ocurrieron con unas tasas más altas que en el grupo que recibió tratamiento con clopidogrel. Los datos resumidos de reacciones adversas. Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios con Brique (Tabla 1). Las reacciones adversas se ordenan según frecuencia y Clasificación de Órganos y Sistemas. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas según frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC).			
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperuricemia ^a
Trastornos psiquiátricos			Confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal ^b , Mareo, Cefalea	Parestesia
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (intraocular, conjuntival, retinal)	
Trastornos del oído y del laberinto			Hemorragia del oído, Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^a , Epistaxis	Hemoptisis	
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal ^b	Hematemesis, Hemorragia por úlcera gastrointestinal ^b , Hemorragia hemorroidal, Gastritis, Hemorragia bucal (incluyendo sangrado gingival), Vómitos, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Dispepsia	Hemorragia retroperitoneal ^b , Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hemorragia subcutánea o dérmica, Hematomas ^b	Exantema, Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Hemartros ^a
Trastornos renales y urinarios		Hemorragias del tracto urinario ^b	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia)	
Exploraciones complementarias			Aumento de la creatinina sérica
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia en el lugar de intervención ^c	Hemorragia después del procedimiento, Hemorragia	Hemorragia de heridas, Hemorragia traumática
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad incluyendo angioedema	

En la tabla se han agrupado múltiples reacciones adversas relacionadas e incluyen términos médicos como los descritos a continuación: ^a Hiperuricemia, Aumento del ácido úrico en sangre. ^b Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneal, Ictus hemorrágico. ^c Disnea, Disnea de esfuerzo, Disnea en reposo, Síndrome nocturno. ^d Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia rectal, Hemorragia intestinal, Meleno, Hemorragia digestiva oculta. ^e Hemorragia por úlcera gastrointestinal, Hemorragia por úlcera gástrica, Hemorragia por úlcera duodenal, Hemorragia por úlcera péptica. ^f Hematoma subcutáneo, Hemorragia cutánea, Hemorragia subcutánea, Ptequia. ^g Contusión, Hematoma, Equimosis, Aumento de la tendencia de hematomas, Hematoma traumático. ^h Hematuria, Presencia de sangre en orina, Hemorragia del tracto urinario. ⁱ Hemorragia en el lugar de perforación del vaso, Hematoma en el lugar de punción del vaso, Hemorragia en el lugar de inyección, Hemorragia en el lugar de punción, Hemorragia en el lugar de inserción del catéter. ^j No hubo casos de AA de hemartros registrados en la rama de ticagrelor (n=9.235) del estudio PLATO, la frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para el punto de estimación (basado en 3/X, en donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo 9.235). Esto se calcula como 3/9.235 lo que equivale a una categoría de frecuencia de "raro".

Descripción de algunas reacciones adversas. **Hemorragia.** En la tabla 2 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

Tabla 2. Estimación Kaplan-Meier de la frecuencia de hemorragias por tratamiento.			
	Brique (%año) N=9.235	Clopidogrel (%año) N=9.186	P
PLATO Mayor Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal	5,8	5,8	0,6988
PLATO Mayor no relacionada con un IDAC	4,5	3,8	0,0264
PLATO Mayor no relacionadas con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058
PLATO Mayor Total + Menor	16,1	14,6	0,0084
PLATO Mayor + Menor no relacionadas con un procedimiento	5,9	4,3	<0,0001

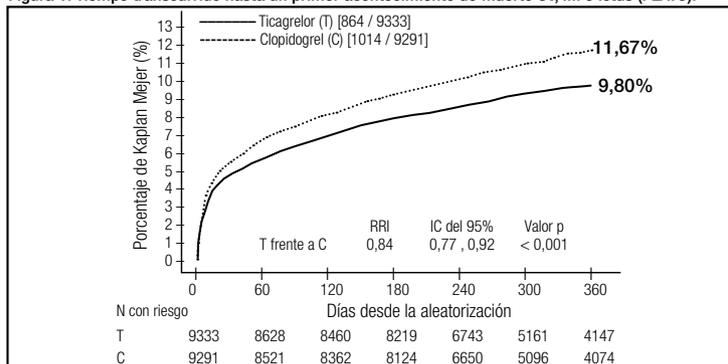
Mayor según la escala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor según la escala TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de las categorías de hemorragias: • **Mayor Mortal/Potencialmente Mortal:** Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L de hemoglobina o transfusión de >4 unidades de hemáties: a mortal; o intracranial; o intrapericardial con laponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía. • **Otros Mayores:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina o transfusión de 2-3 unidades de hemáties; o significativamente discapacitante. • **Hemorragia Menor:** Requiere intervención médica para o tratar la hemorragia. • **Mayor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L en la hemoglobina o hemorragia intracranial. • **Menor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina.

Brique y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 2). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (2,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes y tratamientos concomitantes e historial clínico, incluyendo ictus previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron ni la hemorragia total ni la PLATO Mayor no relacionada con un procedimiento. Por lo tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia. **Hemorragia relacionada con un IDAC:** En PLATO, 42% de 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) presentaron una hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La hemorragia Mortal relacionada con un IDAC ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Hemorragias no relacionadas con un IDAC y hemorragias no relacionadas con un procedimiento:** Brique y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las hemorragias Mayor Mortal/Potencialmente Mortal no relacionadas con un IDAC según definición de PLATO, pero las hemorragias Mayor Total, Mayor según la escala TIMI y Mayor + Menor según la escala TIMI, según definición de PLATO, fueron más comunes con ticagrelor. De forma similar, al eliminar todas las hemorragias relacionadas con procedimientos, hubo más hemorragias con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La interrupción del tratamiento debido a hemorragia no relacionada con un procedimiento fue más habitual con ticagrelor (2,9%) que con clopidogrel (1,2%; p<0,001). **Hemorragias intracraniales:** Se produjeron más hemorragias intracraniales no relacionadas con un procedimiento con ticagrelor (n=27 hemorragias en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), de las cuales, 11 de las hemorragias con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencia en las hemorragias mortales totales. **Disnea:** La disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con Brique. Los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea en reposo, disnea en esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto, se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y en 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor, 0,02% clopidogrel), (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La mayoría de los síntomas de disnea fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría fueron registrados como un episodio aislado poco después del inicio del tratamiento. En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden presentar un aumento del riesgo de experimentar disnea no grave (3,29% con ticagrelor frente a 0,53% con clopidogrel) y disnea grave (0,38% con ticagrelor frente a 0,00% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para Brique, el 9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaban clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con Brique no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Brique no afecta las pruebas de la función respiratoria. **Exploraciones complementarias:** Aumentos de creatinina: En PLATO, la concentración sérica de creatinina aumentó de forma significativa en >30% en el 25,5% de los pacientes que recibían ticagrelor en comparación con el 21,3% de los pacientes que recibían clopidogrel y en <50% en 8,3% de los pacientes que recibían ticagrelor en comparación con el 6,7% de pacientes que recibían clopidogrel. Las elevaciones de creatinina en >50% fueron más pronunciadas en pacientes de >75 años de edad (ticagrelor 13,6% frente a clopidogrel 8,8%) en pacientes con insuficiencia renal grave en los valores iniciales (ticagrelor 17,8% frente a clopidogrel 12,5%) y en pacientes que recibían tratamiento concomitante con ARA (ticagrelor 11,2% frente a clopidogrel 7,1%). Dentro de estos subgrupos, los acontecimientos adversos graves relacionados con el riñón y los acontecimientos adversos que condujeron a la interrupción de la medicación de estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento. La totalidad de los AAs renales notificados fue de 4,9% para ticagrelor frente a 3,8% para clopidogrel, sin embargo un porcentaje similar de pacientes registraron acontecimientos que fueron considerados por los investigadores como causalmente relacionados con el tratamiento; 54 (0,6%) para ticagrelor y 43 (0,5%) con clopidogrel. Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, la concentración plasmática de ácido úrico aumentó hasta por encima del límite superior de normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes tratados con clopidogrel. La concentración plasmática media de ácido úrico aumentó en aproximadamente un 15% con ticagrelor en comparación con casi un 7,5% con clopidogrel y uno vez interrumpido el tratamiento, disminuyó a aproximadamente un 7% con ticagrelor pero no se observaron disminuciones con clopidogrel. Los AAs notificados de hiperuricemia fueron 0,5% para ticagrelor frente a 0,2% para clopidogrel. De estos AAs, 0,05% para ticagrelor frente a 0,02% para clopidogrel fueron considerados por los investigadores como causalmente relacionados. Para la artritis gótrica, los AAs notificados fueron de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel; ninguno de estos acontecimientos adversos fue considerado por los investigadores como causalmente relacionado. **Sobresobris:** Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en un único estudio de aumentos de dosis. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con el sobresobris incluyen dosis y pausas ventriculares (ver sección Reacciones adversas). En caso de sobresobris, vigilar la aparición de estas posibles reacciones adversas y considerar la monitorización ECG. No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de Brique y, en su caso, debe emplearse el medicamento sea dializable (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). El tratamiento de la sobresobris debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobresobris de Brique es la duración prolongada del efecto de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Si aparece hemorragia, deben tomarse las medidas de apoyo oportunas. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la síntesis de tromboxano, Código ATC: B01AC24. **Mecanismo de acción:** Brique contiene ticagrelor, un medicamento que pertenece a la clase química de la dolenilazapiridinimidazoles (P2Y₁₂), que es un antagonista selectivo de los receptores del adenosín difosfato (ADP) que actúa sobre el receptor P2Y₁₂, del ADP que puede prevenir la activación y agregación de las plaquetas mediada por ADP. El ticagrelor es activo por vía oral y se une de forma reversible al receptor P2Y₁₂, del ADP en las plaquetas. El ticagrelor no se une al mismo lugar de unión del ADP, pero interacciona con el receptor P2Y₁₂, de ADP en las plaquetas para impedir la transmisión de señales. **Efectos farmacodinámicos. Inicio de la acción:** En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable que toman AAS, ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la inhibición de la Agregación Plaquetaria (AP) media para ticagrelor a 0,5 horas tras una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de AP del 89% 2-4 horas después de la administración, manteniéndose entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentó una AP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis. **Fin de la acción:** Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor está aumentado en comparación con clopidogrel cuando se interrumpe menos de 96 horas antes del procedimiento. **Datos sobre el cambio de tratamiento.** El cambio de clopidogrel a ticagrelor produce un aumento absoluto de la AP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel produce una disminución absoluta de la AP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (ver sección Posología y forma de administración, Eficacia y seguridad clínica). El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que presentaban síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en las 24 horas después del inicio y, en un principio, se controlaron médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) o con un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) (ver sección Indicaciones terapéuticas). Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad a clopidogrel 75 mg al día en la prevención de los criterios de valoración de la eficacia combinados de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) e ictus, con una diferencia debida a la mortalidad CV o al IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg posible en presencia de ICP) o de 180 mg de ticagrelor. El resultado apareció pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,6% y Reducción Relativa del Riesgo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, consiguiendo una RAR del 1,9% por año con una RAR del 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor hasta 12 meses (ver sección Posología y forma de administración). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitó 1 acontecimiento trombótico; el tratamiento de 91 evitó 1 muerte CV (ver Figura 1 y la Tabla 3). El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, historial clínico de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio o ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo heparinas, inhibidores GIIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), diagnóstico final del episodio (IMCEST, IMSEST y AI) y el protocolo de tratamiento propuesto en la aleatorización (invasiva o médica). Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa en relación con la región, según la cual la RRI para el criterio de valoración principal favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor p de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, tal que se observó una eficacia reducida de ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a Brique deben ser de 75-150 mg (ver sección Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). En la Figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta un primer episodio del criterio de valoración combinado de la eficacia.

Subestudio Holter. Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como en su mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con un historial de ICC (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes con clopidogrel, 4,0% en los que sí tenían frente a 3,6% en los que no tenían ICC previa). Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes; 2,0% frente a 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin historial de ICC, respectivamente; y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (como la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes. **Subestudio genético de PLATO.** La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los acontecimientos CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global de PLATO, la hemorragia PLATO Mayor Total no se diferenció entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia PLATO Mayor no relacionada con un IDAC según PLATO aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes uno o más alelos con pérdida de función del CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelos con pérdida de función. **Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad.** El criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus, o hemorragia Mayor Total según la definición del estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de Brique en comparación con el clopidogrel no finaliza por los acontecimientos hemorrágicos graves (RAR 1,4%, RRR 8%, RRI 0,92; p = 0,0257) en los 12 meses siguientes al SCA. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Brique en todos los grupos de la población pediátrica establecida en la indicación autorizada (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacodinámicas). **Propiedades farmacocinéticas.** El ticagrelor presenta una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y al metabolito activo (AR-C124910X) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1.260 mg. **Absorción.** El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del t_{max} de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910X (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del $t_{1/2}$ de 2,5 horas aproximadamente. Tras la administración oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno, la C_{max} es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng·h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la C_{max} y 0,42 para el AUC. La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la C_{max} del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la C_{max} del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp. **Distribución.** El volumen de distribución en estado de equilibrio del ictus es de 87,5 l. El ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%). **Biotransformación.** CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo del ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A4 van desde la activación hasta la inhibición. El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910X, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y₁₂, de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor. **Eliminación.** La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La media de la $t_{1/2}$ de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para el análisis como para el AUC) y al metabolito activo en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con SCA que en pacientes jóvenes según el análisis farmacocinético de la población. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. (ver sección Posología y forma de administración). **Población pediátrica.** El ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). **Sexo.** Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo en las mujeres que en los hombres. Las diferencias no se consideran clínicamente significativas. **Insuficiencia renal.** La exposición a ticagrelor y al metabolito activo fue casi un 20% menor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal (ver sección Posología y forma de administración). **Insuficiencia hepática.** La C_{max} y el AUC del ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente (ver sección Posología y forma de administración). No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y su uso en estos pacientes está contraindicado (ver sección Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Origen étnico.** Los pacientes de ascendencia asiática tienen una biodisponibilidad media que es un 39% mayor que la observada en pacientes de raza blanca. Los pacientes que se consideran de raza negra tuvieron una biodisponibilidad de ticagrelor que fue un 18% menor que los pacientes de raza blanca. En los estudios de farmacología clínica, la exposición (C_{max} y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% mayor (un 20% tras realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el peso corporal) que en los pacientes de raza blanca. **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos correspondientes al ticagrelor y a su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para el ser humano tras realizar los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y potencial genotóxico. Se observó irritación gastrointestinal en varias especies animales a niveles de exposición clínicamente relevantes (ver sección Reacciones adversas). En ratas hembra, el ticagrelor a dosis altas presentó un aumento de la incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos se debe probablemente a un desequilibrio hormonal cuyo efecto en ratas conduce al desarrollo de tumores. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción enzimática en el hígado específica en roedores. Por lo tanto, no se considera que los hallazgos carcinogénicos tengan importancia en humanos. En ratas se observaron anomalías menores en el desarrollo con la dosis de toxicidad máxima (margen de seguridad de 5,1). En conejos se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo esquelético en fetos de madres con la dosis alta, sin que mostrasen toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5). Los estudios en ratas y conejos han mostrado toxicidad reproductiva, con un ligero descenso del aumento de peso materno y una reducción de la viabilidad neonatal y de peso al nacer, y retraso en el crecimiento. El ticagrelor produce ciclos irregulares (principalmente alargamiento del ciclo) en ratas hembra, pero no afectó a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ticagrelor radio-marcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver sección Embarazo y lactancia). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo: Manitol (E421), Fosfato dibásico de calcio, Esmearato de magnesio (E470b), Carboximetilcelulósido sódico, Hidroxipropilcelulosa (E463), Recubrimiento: Talco, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Polietilenglicol 400, Hipromelosa (E464). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** • Blisters transparente de PVC-PVDC/Al (con símbolos de sol/una) de 10 comprimidos en cajas de 60 comprimidos (6 blisters) y 180 comprimidos (18 blisters). • Blisters transparente de PVC-PVDC/Al calendario (con símbolos de sol/una) de 14 comprimidos en cajas de 14 comprimidos (1 blister), 56 comprimidos (4 blisters) y 168 comprimidos (12 blisters). • Blisters transparente de dosis unitaria con lámina perforada de PVC-PVDC/Al de 10 comprimidos en cajas de 100x1 comprimidos (10 blisters). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Suecia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/655/001-006. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Y FECHA de la primera autorización:** 03 diciembre 2010. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2012. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Brique 90mg, 56 comprimidos recubiertos con película; CN 665929.8 - incluido en la oferta del SNS; Brique 90mg, 100 comprimidos recubiertos con película; CN 603681.5 - no incluido en la oferta del SNS. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Brique 90 mg comprimidos con película; envase de 56 comprimidos, CN 665929.8. P.V.: 57,40 €; P.V.P.: 86,16 €; P.V.P. IVA: 89,61 €. Brique 90 mg comprimidos con película; envase de 100 comprimidos, CN 603681.5. P.V.: 119,83 €; P.V.P. IVA: 124,68 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. FAcoplmetar/FT 24-Oct-2012/hipersensibilidad/QRD 24-Oct-2012 (B-01).

Figura 1. Tiempo transcurrido hasta un primer acontecimiento de muerte CV, IM e Ictus (PLATO).



Brique redujo la incidencia del criterio principal de valoración combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AIMSSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 3).

BOLETÍN

NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los originales y trabajos científicos que se remitan a la Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología de cara a su publicación en la misma deberán dirigirse a:

**Sociedad Aragonesa de Cardiología
Centro Empresarial Business Center
C/. Eduardo Ibarra nº6, 50009, Zaragoza
o por e-mail: juansrl@hotmail.com**

Y ajustarse a las siguientes normas:

Se enviarán dos originales con el texto de los artículos, con el siguiente orden en su estructura:

PORTADA:

En la que haga constar

- Firma de los autores solicitando su publicación en la Revista Aragonesa de Cardiología y expresando el no haber sido enviado, el artículo, para su evaluación ni publicado en otras revistas. (No será admitido ningún artículo que no aporte este condicionante).
- Sección de la Revista a la que se propone para su publicación (Artículo Original, Artículo de Revisión, Caso Clínico, Cardiología y Atención Primaria, Electrocardiograma, Imagen)
- Título.
- Autores (Nombre y Apellidos completos) y en el orden que se deseen que consten.
- Centro de Trabajo y Dirección del mismo.
- Dirección y persona a la que se dirigirse para la correspondencia. Aportando un correo electrónico al que poder dirigir las notificaciones del Editor.
- Resumen en Español e Inglés.

TEXTO DE TRABAJO:

- Remitirse en folios de tamaño DIN/A4 escritos a doble espacio con márgenes de 2,5 cm y numerados correlativamente. Debiendo tener una extensión máxima de 6000 palabras, excluyendo tablas y pies de figuras.
- Es necesaria, a su vez, copia del original en soporte informático (diskette de 3 1/2 pulgadas o CD-R) en forma de archivo de programas de texto de uso habitual.
- En las secciones de "imagen" o ECG el texto será un breve comentario, inferior en todo caso a dos folios.

BIBLIOGRAFÍA:

- Ajustarse a las normas internacionales.
- De Revista Médica. Lista de Autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al.

FIGURAS:

- Tamaño máximo de 10x15 cm, debiendo ser de calidad suficiente para permitir su reproducción, especialmente las imágenes de radiografías, ECG, Ecocardiográficas,...
- Al dorso de cada Figura se hará constar el trabajo, primer autor y el número de la figura.
- Los pies de las figuras se remitirán en una hoja o archivo de texto aparte.
- Se aconseja, si fuera posible, su presentación en soporte informático con escaneado de buena calidad a 300 ppp en formato no comprimido JPEG o TIFF. Y de modo que en el título del archivo se muestre la identificación inequívoca de la figura.
- Se aceptarán figuras a color, pero en el momento de su publicación las figuras de más de dos colores pueden no ajustarse al original, según criterios editoriales.

TABLAS:

- Se presentará cada una en hojas independientes, debiendo ir numeradas siguiendo el orden de aparición en el texto.

OTRAS PAUTAS:

- Se podrán remitir Cartas al Editor, con extensión inferior a 2 folios, reservándose el Comité Editorial el derecho de publicarlas y/o resumirlas.
- Ante cualquier duda de presentación se deben seguir las mismas indicaciones que se realizan como normas de publicación que se realizan como normas de publicación para la Sociedad Española de Cardiología (www.revespcardiol.org/normas.htm).
- El comité editorial revisará los originales y podrá sugerir a los autores las modificaciones que estime oportunas, estando facultados para aceptar o rechazar los trabajos según su adecuación a los objetivos de la publicación.
- Una vez recibido el original será evaluado de forma diligente, remitiendo contestación a su autor en un plazo inferior a 60 días en el que se le informará de si ha sido aceptado o rechazado para su publicación.
- Posteriormente se informará del número de la revista y en la fecha en que será publicado, y nuevamente cuando la publicación haya sido realizada.
- Dicha información se llevará a cabo a través de mail de forma preferente, por lo que se solicita que los autores indiquen en la dirección de correspondencia un correo electrónico actualizado al que se les pueda remitir la misma.