e-Latido

Enero 2022



SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

Latido

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología

Avenida de la Plata, 20 - 46013 Valencia

Editor:
FRANCISCO BUENDIA FUENTES



Se distribuye a los miembros de la S.V.C.
Secretaría Técnica: Marina Asesores y Consultores, SL
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
Tel.: 690 674 694
E-mail: secretaria.tecnica@svcardio.org

Correspondencia con el editor:
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia

Copyright 1.989, Sociedad Valenciana Cardiología.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR nº 495

Composición e Impresión:

arco estudio gráfico
Tel.: 664 590 665
arcoestudiografico@yahoo.es

Sumario

Comunicaciones

01 PAPEL DE LA TROMBOLISIS INTRACORONARIA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y ALTO CONTENIDO TROMBÓTICO

02 EFECTO DE LA RETIRADA DE BETABLOQUEANTES SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL MÁXIMA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA E INCOMPETENCIA CRONOTRÓPICA (PRESERVE-HR)

03 ¿ES LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE ESTRÉS UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES MAYORES CON SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO?

04 EVALUACIÓN DEL DÉFICIT DE HIERRO EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA. MUCHO POR HACER.

05 EFECTO DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIONISMO CORONARIO COMPLEJO EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.

06 MONITORIZACIÓN CONTINUA IMPLANTABLE EN SÍNCOPES DE REPETICIÓN

07 EVALUACIÓN SECUENCIAL DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR PARA LA PREDICCIÓN DE EVENTOS TRAS UN IAMEST: UN GRAN REGISTRO MULTICÉNTRICO

08 PÉRDIDA DE VIABILIDAD Y PERMEABILIDAD ENDOTELIAL INDUCIDA POR EL SUERO DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARIO

01 Comunicaciones

Papel de la trombolisis intracoronaria en pacientes con síndrome coronario agudo y alto contenido trombótico

Autores: Verónica Vidal Urrutia[1*], Carmen Fernández Díaz[1], Julián Abdala Lizarraga[1], Juan Vicente Vilar Herrero[1], Andrés Mauricio Cubillos Arango[1], Pablo Almela Alcaide[1], Josep Gradolí Palmero[1], Alberto Berenguer Jofresa[1], Rafael Payá Serrano[1] y Eva Rúmiz González[1].

[1] Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia.

* Autor de correspondencia: Verónica Vidal Urrutia. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Valencia. Av. Tres Cruces, 2. 46014 Valencia, España. Tel: +34 963187523. E-mail: verovidal91@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La presencia de elevada carga trombótica a nivel coronario sigue siendo a día de hoy uno de los principales retos para el cardiólogo intervencionista, asociándose a mayor embolización distal, fenómeno de "no reflow", y un mayor tamaño de infarto.[1]

Durante los últimos años se han desarrollado distintos dispositivos destinados a evitar la migración del trombo distal como dispositivos de protección distal o tromboaspiración.[2]

Ningún estudio ha demostrado beneficio en la aspiración sistemática de trombos ni en la población total ni en subgrupos de pacientes con alto riesgo trombótico, asociándose, por el contrario, a un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) o accidentes isquémicos transitorios (AIT). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con alta carga trombótica, sí se objetivó una tendencia a menor mortalidad cardiovascular, lo que podría servir de fundamento para investigaciones futuras con técnicas mejoradas en este subgrupo de pacientes.[2, 3, 4]

Por otro lado, el desarrollo de nuevas terapias antiplaquetarias más potentes y efectivas ha permitido una reducción de la carga trombótica, por lo que actualmente las guías de práctica clínica le otorgan una recomendación clase IIa como tratamiento de rescate si hay evidencia del fenómeno de "no reflow" o complicación trombótica y IIb para pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y12 que van a someterse a intervencionismo coronario percutáneo (ICP).[2]

No obstante, en casos de gran carga trombótica intracoronaria (IC), la persistencia del trombo tras el uso tanto de aspiración como de fármacos antiplaquetarios potentes sigue siendo elevada (hasta un 8%)[5, 6], por lo que se precisan nuevas estrategias para eliminar el trombo residual.

A raíz de ello ha surgido el estudio de la trombolisis (TL) IC como terapia adyuvante durante la ICP, ya sea de forma alternativa o bien asociada a los métodos anteriormente mencionados.

El objetivo de este trabajo fue valorar la eficacia y seguridad de la administración intracoronaria de dosis bajas de fibrinólitico como terapia adyuvante en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y alta carga trombótica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio y protocolo

Se trata de un estudio observacional y unicéntrico en el que se incluyeron de forma consecutiva a 32 pacientes sometidos a TL IC mediante administración del fibrinolítico Tecneteplasa (TNK), en el seno de un SCA, desde noviembre 2013 hasta diciembre 2020.

La definición de SCA y su tratamiento se llevó a cabo siguiendo las guías de práctica clínica vigentes.[7]

Se empleó la escala TIMI thrombus grade (TTG) para la cuantificación del trombo. Se decidió la administración de TL IC en aquellos pacientes con TTG 4 ó 5, en aquellos casos en que la tromboaspiración manual fue no efectiva, al no restaurar flujo anterógrado. La dosis administrada fue un tercio de la dosis sistémica ajustada al peso corporal (100 UI/kg). Se evaluaron las variables clínicas, angiográficas, así como los eventos hemorrágicos y trombóticos durante el seguimiento, con una mediana de seguimiento de 28 meses, (rango interquartílico 10-32) y la escala TIMI para la definición de eventos hemorrágicos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas, se presentan como la media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según corresponda; las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

La edad media de nuestra cohorte fue de 62 ± 11 años, el 84% eran varones y el 13% sufrían diabetes mellitus. En 31 (97%) pacientes la administración de TL se realizó durante la ACTP 1ª y sólo en un paciente, el cuadro clínico fue un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en el cual el cateterismo se realizó en las primeras 24 horas del ingreso. Las características basales de nuestra población se muestran en la Tabla 1.

Todos los pacientes habían recibido dosis de carga de AAS (300 mg vía oral) y en todos los casos se administró durante el procedimiento heparina sódica intravenosa ajustada por peso corporal (100U/kg). En el 78% de los casos se asoció clopidogrel como segundo antiagregante, mientras que en el 22% se utilizó ticagrelor. El tratamiento concomitante se muestra en la Tabla 2.

La ARI fue la arteria descendente anterior en el 81% de los pacientes, y la arteria coronaria derecha en el 19%. En 25 pacientes (78%) se observó un TTG de 4 y en 7 (22%) un TTG de 5. Las características angiográficas de los pacientes se muestran en a Tabla 3.

En 6 de los pacientes (18,7%) se había administrado fármacos anti IIb/IIIa intravenosos, sin lograr restaurar flujo distal.

La administración de TNK se realizó mediante microcatéter de perfusión Amicath◊ (Iberhospitex, Barcelona, Spain) en el 56% de los casos. Una vez administrada la TL, se evaluaron los cambios en el TTG tras intervalos de 10 minutos, observando una reducción post-lisis del TTG a 1-2 en todos los casos, lo cual permitió la revascularización y el implante inmediato del stent. Sólo hubo dos casos en que se difirió el implante del stent a las 48 horas.

Se consiguió un flujo TIMI 3 post-implante del stent en el 81,3% de los casos y un flujo TIMI 2 en el resto de los casos.

Durante una mediana de seguimiento de 28 meses, RIQ 10-32, ningún paciente experimentó ningún evento hemorrágico ni trombótico.

DISCUSIÓN

En este estudio llevamos a cabo un análisis prospectivo de pacientes ingresados por SCA, en los que se realizó coronariografía consistente en angioplastia primaria en la mayoría de ellos, objetivando una alta carga trombótica con TTG 4-5 en la ARI, tratándose con TL IC e implante de stent farmacoactivo. Los principales hallazgos fueron los siguientes: a) se observó una reducción post-lisis del TTG hasta 1-2 en todos los casos; b) se consiguió llevar a cabo la revascularización a todos los pacientes y el implante del stent de forma inmediata en el 93,8% de los casos; c) se observó un flujo TIMI 3 tras la administración de TL e implante del stent en el 81,3% de los casos y un flujo TIMI 2 en el resto de los casos; y d) no se objetivaron eventos hemorrágicos ni trombóticos durante el seguimiento en ningún paciente.

Estos resultados están en consonancia con estudios previos, sin embargo, actualmente son pocas las publicaciones al respecto. Si bien, se ha contemplado que los agentes trombolíticos IC pueden ser de utilidad como coadyuvantes a los inhibidores IIb/IIIa o a la aspiración de trombo durante la ICP en casos de alta carga de trombo y en la prevención del fenómeno de "no reflow", el modo preciso de emplearlos y las dosis no han sido claramente establecidas.

En un estudio aleatorizado realizado en 2007 en el que se administró de forma rutinaria estreptocinasa IC a bajas dosis después de una ICP efectiva, se observó una mejoría en la función microvascular.8 Posteriormente, Kumar et al9 en su metanálisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados, concluyeron que, pese a la mejoría de las variables de función microvascular, no se objetivaba beneficio a largo plazo.

Se han reportado múltiples casos clínicos en los que se usó la TL IC con éxito[10] y series de casos donde además de facilitar la angioplastia, se observó rápida resolución de la elevación del segmento ST, mejoría en el TTG y del blush miocárdico, y ausencia de eventos trombóticos ni hemorrágicos a medio plazo, todo ello en pacientes con SCA y alta carga trombótica. [5,11,12]

Dada la controversia, recientemente se ha publicado un gran metanálisis[13] donde se incluyen 9 ensayos clínicos randomizados con un total de 1341 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) a los que se administró TL IC durante la ICP, objetivando una mejoría de los eventos cardiovasculares, en la microcirculación y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, sin diferencias en mortalidad global ni en la tasa de sangrado.

Sabemos que los agentes fibrinolíticos destacan por su elevada capacidad para lisar el trombo que ocasiona una oclusión coronaria, sin embargo, el riesgo hemorrágico que confiere su

administración intravenosa es inasumible. Su administración selectiva vía IC puede alcanzar una concentración suficiente de forma localizada a nivel del trombo con una dosis mínima, teniendo efecto tanto a nivel epicárdico como a nivel de la microcirculación, con una significativa reducción del riesgo de sangrado.

En la actualidad se reconoce que el agente más eficaz para alcanzar un flujo coronario normal es el TNK, superior a otros agentes modernos como t-PA y reteplase.[14]

Basándonos en estos datos, decidimos llevar a cabo nuestro análisis, obteniendo resultados prometedores. Como ya se ha mencionado, se incluyeron pacientes en los que la tromboaspiración manual fue no efectiva, y en casi un 20% de los casos se había administrado fármacos anti IIb/IIIa intravenosos, sin lograr restaurar flujo anterógrado, tras lo cual el uso del fibrinolítico logró llevar a cabo la angioplastia con éxito. Todo ello va a favor de que la terapia fibrinolítica no sólo es una alternativa eficaz, sino que es posible asociarla a estas técnicas de forma segura mejorando su rendimiento.

Teniendo en cuenta que las dosis empleadas en los diferentes ensayos clínicos son variables, consideramos que, dado nuestros resultados, un tercio de la dosis sistémica ajustada al peso corporal podría ser una dosis adecuada, no obstante, se requieren estudios de mayor potencia estadística que lo confirmen.

CONCLUSIONES

Este estudio concuerda con resultados previos y demuestra seguridad y efectividad en la terapia TL IC en casos seleccionados de SCA.

Nuestros resultados indican que la TL IC podría ser una opción terapéutica efectiva y segura para reducir la carga trombótica en pacientes seleccionados con SCA y alto contenido trombótico (TTG 4-5), permitiéndonos una revascularización exitosa con menos complicaciones.

Se requieren estudios de mayor tamaño muestral y potencia estadística que corroboren estos hallazgos.

Tabla 1.
Características basales y presentación clínica de los pacientes.

	Población Total (*n*=32)
Características Clínicas	
Sexo varón (%)	27 (84)
Edad (años)	62±11
Ex/Fumador (%)	14 (44)
HTA (%)	11 (34)
DM (%)	9 (28)
Dislipemia (%)	12 (38)
Cardiopatía isquémica crónica (%)	3 (9)
Presentación clínica	
IAMCEST (%)	31 (97)
IAMSEST (%)	1 (3)

Tabla 2.
Tratamiento administrado concomitante a la terapia trombolítica.

	Población Total (*n*=32)
Heparina sódica	32 (100)
Anti IIb-IIIa (%)	6 (19)
AAS (%)	32 (100)
Clopidogrel (%)	25 (78)
Ticagrelor (%)	7 (22)

Tabla 3.
Características angiográficas de los pacientes.

	Población Total (*n*=32)
Características angiográficas	
Arteria responsable	
ADA (%)	6 (19)
ACD (%)	26 (81)
TTG pre-lisis	
TTG<4 (%)	0 (0)
TTG 4 (%)	25 (19)
TTG 5 (%)	7 (38)
TTG post-lisis	
TTG 1-2 (%)	32 (100)
TTG>2 (%)	0 (0)
Implante de stent	19 (90)
Inmediato (%)	30 (94)
Diferido (%)	2 (6)
TIMI post-implante	
TIMI 2 (%)	6 (19)
TIMI 3 (%)	26 (81)

BIBLIOGRAFÍA

1. Goto K, Lansky AJ, Nikolsky E, Fahy M, Feit F, Ohman EM, et al. Prognostic significance of coronary thrombus in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: a subanalysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Jul;4(7):769-77.

2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165.

3. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. TASTE Trial Investigators. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;369:1587–1597.

4. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. N Engl J Med. 2015;372(15):1389–1398.

5. Boscarelli D, Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, Arzamendi D, Tizon H, Sierra G, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting with massive intraluminal thrombus and failed aspiration. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2014 Sep;3(3):229-36.

6. Zalewski J, Bogaerts K, Desmet W, Sinnaeve P, Berger P, Grines C, et al. Intraluminal thrombus in facilitated versus primary percutaneous coronary intervention: An angiographic substudy of the ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) trial. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1867–1873.

7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.

8. Sezer M, Oflaz H, G ren T, Ok ular I, Umman B, Nişanci Y, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. N Eng J Med. 2007; 356: 1823-1834.

9. Kumar A, Shariff M, Doshi R. Index of microvascular resistance and outcomes following intra-coronary thrombolysis with percutaneous intervention in STEMI: a meta-analysis of randomized control trials. J Thromb Thrombolysis.2020; 49: 487-491.

10. Saraswat A, Rahman A, Batra R. Intracoronary Administration of Thrombolysis for Severe Coronary Artery Ectasia Presenting as an Acute Inferior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Invasive Cardiol. 2017 Oct;29(10):E153.

11. Jayagopal PB, Sarjun Basha KM. Intracoronary tenecteplase in STEMI with massive thrombus. Indian Heart J. 2018 May-Jun;70(3):446-449.

12. Barua S, Geenty P, Deshmukh T, Ada C, Tanous D, Cooper M, et al. The role of intracoronary thrombolysis in selected patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a case series. Eur Heart J Case Rep. 2020 Sep 4;4(5):1-10.

13. Chen L, Shi L, Tian W, Zhao S. Intracoronary Thrombolysis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Angiology. 2021 Aug;72(7):679-686.

14. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):e78-e140.

02 Comunicaciones

Efecto de la retirada de betabloqueantes sobre la capacidad funcional máxima en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada e incompetencia cronotrópica (PRESERVE-HR)

Julia Seller[a], Patricia Palau[b], Eloy Domínguez[c], Clara Sastre[b], José María Ramón[b], Ainhoa Larumbe[a], Rafael de La Espriella[b], Herminio Morillas[a], Alfonso Valle[a], y Julio Núñez MD[b]

[a] Servicio de Cardiología. Hospital de Denia

[b] Servicio de Cardiología Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. Universitat de València.

[c] Fisabio. Universitat Jaume I, Castellón

Fuentes de financiación:

El proyecto recibió financiación a través de una beca de investigación del Ministerio Español de Economía y Competitividad a través del Instituto Carlos III: FIS (PI17/01426) y cofinanciado con la Fundación EDRF y el Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) (16/11/00420 and 16/11/00403).

SIGLAS

BB: betabloqueante
CA125: antígeno carbohidratado 125
CPET: prueba de esfuerzo cardiopulmonar
CV: cardiovascular
E/e': cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral
FC: frecuencia cardiaca
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IC: insuficiencia cardiaca
ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
ICr: incompentencia cronotrópica
MLHF: Minnesota living with heart failure questionnaire
MMSE: Mini-Mental State Examination
MoCA: Montreal Cognitive Assessment
NT-proBNP: N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético
NYHA: New York Heart Association functional class
VI: ventrículo izquierdo
$VO_{2:}$ consumo de oxígeno
VO_2pico: consumo pico de oxígeno
VO_2pico%: porcentaje del valor predicho de consumo pico de VO_2

INTRODUCCIÓN

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFEp) es compleja y multifactorial[1]. La incompetencia cronotrópica (ICr) ha surgido como un potencial mecanismo que contribuye a la limitación de la capacidad funcional del ejercicio en algunos pacientes con ICFEp[2,3]. En este sentido, las intervenciones sobre la ICr se han convertido en un objetivo emergente en el manejo de la ICFEp. Por otra parte, los betabloqueantes son ampliamente utilizados en la ICFEp a pesar de la falta de evidencia que apoye su uso habitual[4].

Nuestra hipótesis es que la retirada del tratamiento betabloqueante en pacientes con ICFEp con estabilidad clínica y en tratamiento crónico con betabloqueantes, y que además presenten criterios diagnósticos de incompetencia cronotrópica evaluados mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) máxima, se podría asociar a una mejoría de la capacidad funcional y de otros parámetros relacionados con la severidad de la enfermedad y capacidad cognitiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado (1:1), abierto, cruzado y multicéntrico realizado desde septiembre de 2018 a febrero de 2021. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (1996) y la Conferencia Internacional sobre la Armonización de Buena Práctica Clínica. El diseño del estudio fue previamente publicado[5].

Población del estudio

Los pacientes fueron seleccionados desde la unidad de IC del Hospital Clínico Universitario de Valencia y del Hospital de Dénia. Los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos de ICFEp según las guías de práctica clínica de la ESC de 2016[6]. Los criterios de inclusión y exclusión se presentan en la tabla 1.

Intervención

Una vez revisados los criterios de inclusión/exclusión (tabla 1) y firmado el consentimiento informado, los pacientes fueron aleatorizados a una de las siguientes estrategias: a) retirada de la medicación betabloqueante (grupo A: n=26); b) mantenimiento de la medicación betabloqueante (grupo B: n=26). Dado que se trataba de un estudio cruzado, cada paciente recibió las 2 intervenciones en 2 fases (denominadas periodo 1 y 2) separadas por un periodo de lavado. En los pacientes asignados al grupo A se evalúo sin efecto betabloqueante en el periodo 1, y bajo el efecto del betabloqueante en el periodo 2. Por el contrario, en los pacientes asignados al grupo B, fueron valorados bajo el tratamiento betabloqueante en el periodo 1 y sin este tratamiento en el periodo 2 (figura 1)

Objetivos

El objetivo primario fue evaluar el cambio desde el valor inicial en el consumo pico de VO_2 (VO_2pico) y el porcentaje del valor predicho de consumo pico de VO_2 (VO_2pico%) Los objetivos secundarios fueron los siguientes: a) cambios absolutos en la función cognitiva evaluados mediante los cuestionarios de: Mini-Mental State Examination (MMSE) y *Montreal Cog-*

*nitive Assessment (*MoCA); b) cambios absolutos en parámetros ecocardiográficos [cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral (E/e')]; c) cambios absolutos en la calidad de vida valorados mediante el test de Minnesota living with heart failure (MLHF); y d) cambios absolutos en los biomarcadores N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético (NT-proBNP) y antígeno carbohidratado 125 (CA125)

Cálculo de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en un estudio previo realizado en pacientes con ICFEp[7]. Se presumió que los pacientes elegibles tendrían una media de VO_2pico de 10 ± 2,8 mL/kg/min y se especuló que la retirada de los betabloqueantes aumentaría el VO_2pico en un 10%. Se consideró un cambio clínicamente significativo del VO_2pico el aumento >6% cuando el VO_2pico basal era <14 mL/min/1,73 m2.[8]

Asumiendo una asignación de 1:1, un total de 42 pacientes (21 pacientes por grupo) proporcionaría una potencia del 90% con un nivel de significación alfa <0,05. Estimando una tasa de pérdidas de un 20%, se incluyeron un total de 26 pacientes por cada rama (52 pacientes).

Análisis estadístico

Las variables categóricas y continuas se presentaron como media ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o porcentajes según resultara adecuado. Se compararon las variables continuas entre los grupos utilizando el ANOVA unidireccional o la prueba de Kruskal-Wallis para las distribuciones asimétricas normales y no normales de las variables respectivamente. Las variables discretas se compararon utilizando la prueba de la χ 2.

Todos los criterios de valoración relacionados con la eficacia (primario y secundarios) se analizaron utilizando un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas para comparar su diferencia absoluta con respecto a los valores iniciales en las distintas modalidades terapéuticas y a lo largo del tiempo. Todos los análisis se basaron en todos los datos disponibles sin imputación de valores omitidos. Un valor de $p < 0,05$ bilateral se consideró estadísticamente significativo en todos los análisis. Todos los análisis se realizaron con Stata 14.2.

RESULTADOS

Características basales

La edad media de la muestra fue de 72,6±13,1 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres (59,6%), un 66,7% presentaba una clase funcional II de la New York Heart Association functional class (NYHA) y el 80,8% presentaba ritmo sinusal al inicio del estudio. La frecuencia cardíaca (FC) basal media y el VO_2pico fueron 64,8 ± 8,8 lpm y 12,4 ± 2,9 ml /min /m2, respectivamente. La mediana de NT-proBNP fue 401 (206-1040) pg/ml. No se encontraron diferencias significativas iniciales entre los brazos de tratamiento (tabla 2).

Tratamiento betabloqueante

Todos los pacientes recibieron tratamiento con betabloqueantes durante al menos las 12 semanas previas a la participación en el estudio. El fármaco más frecuentemente pautado fue el bisoprolol (46 pacientes, 88.5%) con una mediana (p25–p75) y dosis media de 2.5 mg/día (2.5–5).

Objetivo primario

El cambio del VO_2pico y VO_2pico% respecto del valor inicial aumentó significativamente en los pacientes sin betabloqueante en comparación con los que mantuvieron el betabloqueante (1,84 frente a -0,21 ml /kg /min; p <0,001 y 8,86% frente a -2,82%; p <0,001, respectivamente). (Figura 2)

Objetivos secundarios

En la valoración de la capacidad cognitiva, no se encontraron diferencias entre las dos ramas de tratamiento. Sin embargo, en la valoración de la calidad de vida, se halló una disminución significativa en el grupo de retirada de betabloqueante (Figura 3).

Con relación a los biomarcadores, no se observaron cambios entre las dos estrategias de tratamiento. Por otra parte, al analizar los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica se observó que la relación E/e'septal disminuyó significativamente cuando se retiraron los betabloqueantes (Figura 4).

DISCUSIÓN

En pacientes con ICFEp e incompetencia cronotrópica, la retirada de betabloqueantes reflejó una mejoría a corto plazo de la capacidad funcional valorada a través del VO_2pico. Hasta la fecha, el estudio PRESERVE-HR, es el primer ensayo clínico que evalúa, a corto plazo, el efecto de la retirada de los betabloqueantes en un subgrupo de pacientes con IC e incompetencia cronotrópica. Nuestros resultados, reflejan la importancia del manejo individualizado a través de los distintos fenotipos de la ICFEp.

Hasta hace unos años, ICFEp era consideraba únicamente como un trastorno de la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI), no obstante, un conocimiento más profundo ha ayudado a reconocer otros mecanismos fisiopatológicos implicados[1,9]. Entre estos mecanismos, se encuentra la ICr que se define como la incapacidad para aumentar adecuadamente la FC durante el ejercicio para así poder garantizar un correcto gasto cardiaco acorde con las demandas metabólicas. La ICr es un hallazgo frecuente en los pacientes con IC[2,3,10] que se relaciona con intolerancia en el ejercicio, deterioro de la calidad de vida y mayor riesgo de eventos cardiovasculares[2,3]. Desde el punto de vista fisiopatológico, la ICr es un fenómeno complejo que se podría deber a alteraciones del sistema nervioso autónomo y cardíacas.

Por otra parte, en relación con el tratamiento con betabloqueantes en la ICFEp, los estudios que han abordado este tema son en su mayoría observacionales y han incluido pacientes con fracción de eyección del VI (FEVI) entre 40-50%, lo que limita la extracción de conclusiones, y además tampoco se ha demostrado una mejoría funcional ni a nivel de reducción de episodios adversos clínicos cuando se evalúan estudios más controlados[4]. A pesar de no disponer de evidencia que respalde el tratamiento con betabloqueantes en la ICFEp su uso está ampliamente extendido, por ejemplo, en el estudio PARAGON, un 79.5% recibían tratamiento con betabloqueantes[11].

En los últimos años se ha cuestionado el beneficio de la reducción de la FC en la ICFEp.

Watchter et al[12] evaluó los efectos hemodinámicos del aumento de la FC a través de la estimulación auricular en pacientes con ICFEp. Los autores comprobaron que en el grupo de la intervención existía una disminución de las presiones telediastólicas de VI junto con una reducción de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos y volumen latido.

Nuestro estudio podría tener implicaciones clínicas debido a la alta prevalencia de pacientes con ICFEp que reciben tratamiento con betabloqueantes[13] y que se podrían beneficiar de su retirada. Finalmente, nuestros resultados destacan el papel de la ICr como un mecanismo fisiopatológico crucial en la ICFEp y, por tanto, pueden abrir nuevas vías terapéuticas que nos dirijan hacia una medicina de precisión en la ICFEp.

Limitaciones del estudio

Se deben señalar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, los resultados obtenidos solo se deben aplicar en pacientes con ICFEp en fase estable, con ICr, y predominantemente en ritmo sinusal. En segundo lugar, el efecto neutral de la intervención en algunos objetivos secundarios, se podría explicar por el bajo poder estadístico. Y, finalmente, el estudio no estaba diseñado para evaluar a medio o largo plazo el efecto de la retirada de los betabloqueantes en la capacidad funcional.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, la retirada de los betabloqueantes mostró una mejoría de la capacidad funcional máxima en pacientes con ICFEp e incompetencia cronotrópica a corto plazo. No obstante, se necesitan más estudios para validar la eficacia y la seguridad de esta estrategia y esclarecer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de estos hallazgos.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
IC sintomática estable (clase funcional NYHA ≥II) durante el ultimo mes	Incapacidad para la realización de una prueba de esfuerzo válida
Criterios diagnósticos de ICFEp según las guías ESC de 2016: a) síntomas y signos de IC b) FEVI > 50% por el método de Simpson c) NT-proBNP > 125 pg/mL en el ultimo mes d) al menos uno de estos criterios: 1) enfermedad estructural significativa (hipertrofia ventricular izquierda y/o aumento del diámetro de la aurícula izquierda); y/o 2) disfunción diastólica	Enfermedad pulmonar significativa; incluyendo hipertensión arterial pulmonar, tromboembolismo pulmonar crónico o enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada-severa.
	Historia previa de FEVI < 50%
	Antecedente de síndrome coronario agudo en los últimos 12 meses.
Adultos > 18 años	Angina de esfuerzo durante la realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	Valvulopatía moderada-severa
Tratamiento previo con betabloqueantes durante los últimos 3 meses.	Cualquier comorbilidad que suponga una esperanza de vida menor de 1 año.
	Tratamiento crónico con digitálicos o antagonistas de los canales de calcio.
Incompetencia cronotrópica, definida como índice cronotrópico menor de 0.62: (índice cronotrópico = $[FC_{pico\ de\ ejercicio} - FC_{reposo})] / [(220 - edad - FC_{reposo}])$	FC en reposo > 75lpm.
	Tensión arterial (TA) no controlada definida como TA sistólica mayor de >140mmHg y/o diastólica >90 mmHg.

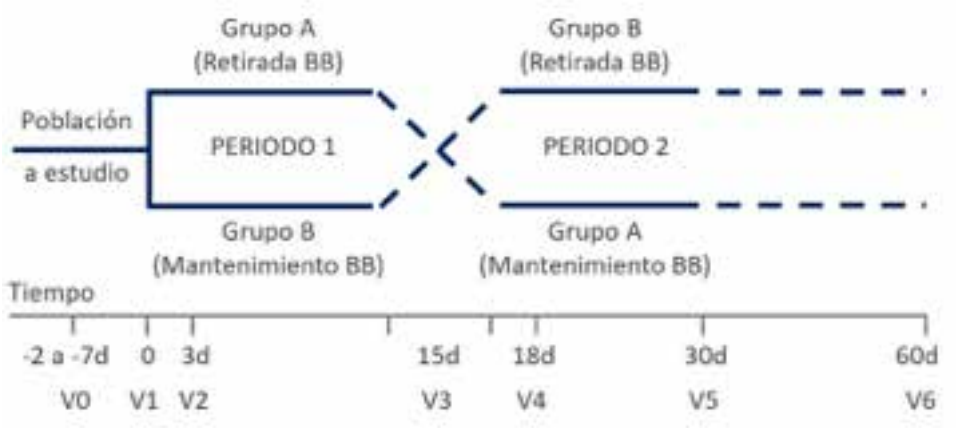
Tabla 2. Características basales de la población estudiada

Variables	Todos los pacientes (N=52)	Rama-A (N=26)	Rama-B (N=26)	p-valor
Historia médica y demográfica				
Edad, años	74.5 (68.5-79.5)	73 (68-77)	76.5 (72-80)	0.101
Mujeres, n (%)	31 (59.6)	14 (53.9)	17 (65.4)	0.572
IMC	31.1±4.7	30.9±5.3	31.3±4.0	0.741
HTA, n (%)	46 (88.5)	22 (84.6)	24 (92.3)	0.668
Diabetes, n (%)	21 (40.4)	9 (34.6)	12 (46.2)	0.572
Dislipemia, n (%)	37 (71.2)	16 (61.5)	21 (80.8)	0.132
CI, n (%)	12 (23.1)	7 (26.9)	5 (19.2)	0.743
NYHA III/IV	18 (34.6)	8 (30.8)	10 (38.5)	0.771
Constantes vitales en reposo				
FC, lpm	64.8 ±8.8	64.9±10.8	64.8±8.8	0.531
TAS, mmHg	123.4±16.8	124.5±14.2	122.4±16.8	0.637
TAD, mmHg	65.6±8.4	64.2±8.0	67.1±8.7	0.225
Parámetros ecocardiográficos, ECG, analítico				
FEVI, %	64.7±7.1	63.8±7.1	65.7±7.0	0.338
FA, n (%)	10 (19.2)	7 (26.9)	3 (11.5)	0.291
NT-proBNP, pg/mL	400 (205-1039)	424 (234-1294)	344.5 (204-662)	0.341
Valores de laboratorio				
Hb, g/dL	13.3±1.4	13.4±1.7	13.1±1.1	0.459
TFG, mL/min/1.73m2	64.7±21.2	67.2±23.5	62.2±18.8	0.399
NT-proBNP, pg/mL	400 (205-1039)	424 (234-1294)	344.5 (204-662)	0.341
CA125, U/mL	10 (7-14,5)	10 (7,7-15)	10 (7-14)	0,653
Valores prueba de esfuerzo cardiopulmonar				
VO_2pico, mL/kg/min	12.4±2.9	12.2±2.9	12.5±2.9	0.687
VO_2pico%, %	72.4±17.8	67.6±17.9	77.2±16.6	0.051
Pendiente VE/VCO_2	33.7±5.4	34.1±5.7	33.4±5.1	0.644
RER	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (1.1-1.3)	1.2 (1.1-1.3)	0.581
Índice cronotrópico	0.41±0.14	0.40±0.13	0.41±0.16	0.842
FC en el pico de ejercicio, lpm	97.2±14.7	97.1±15.8	97.3±13.9	0.956
Variables de calidad de vida y de función cognitiva				
MLHF, puntuación	26 (11-40)	25 (13-35)	27 (11-40)	0.869
MoCA, puntuación	20.7±4.6	21.5±4.0	19.8±5.2	0.219
MMSE, puntuación	27.5±2.3	28.0±1.7	27.1±2.7	0.173
Tratamiento médico				
IECA o ARA II, n (%)	39 (75)	19 (73.1)	20 (76.9)	0.755
Diurético del asa, n (%)	44 (84.6)	21 (80.8)	23 (88.5)	0.781
ARM, n (%)	6 (11.5)	2 (7.7)	4 (15.4)	0.668
Estatinas, n (%)	35 (67.3)	18 (69.3)	17 (65.4)	1.000

Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico), variables categóricas y porcentajes.

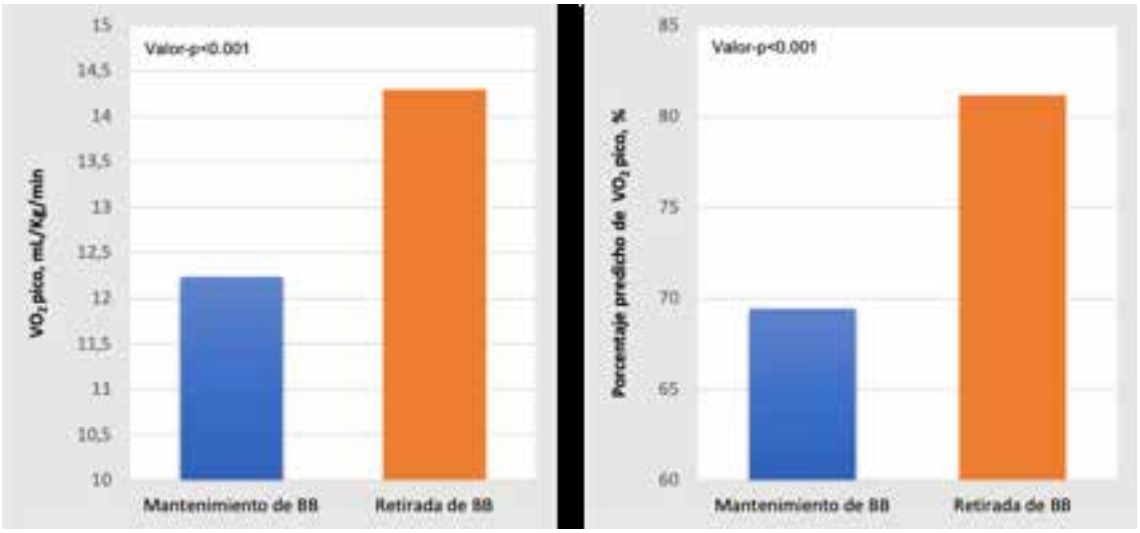
ARAII, antagonista del receptor de angiotensina II; ARM, antagonista del receptor de mineralocorticoides; CA125, antígeno carbohidrato 125 sérico; CI, Cardiopatía isquémica; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC, frecuencia cardiaca; Hb, hemoglobina; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona; IMC, índice de masa corporal; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure questionnaire; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NT-proBNP, N-terminal pro B-tipo péptido natriurético; NYHA, New York Heart Association functional class; RER, cociente máximo entre CO_2 espirado / O_2 consumido, VE/VCO_2, pendiente de la relación entre la ventilación minuto y la eliminación de CO_2; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TFG, tasa de filtrado glomerular; VO_2pico: consumo pico de oxígeno; VO_2pico%: porcentaje del valor predicho de consumo pico de VO_2.

Figura 1. Diseño del estudio



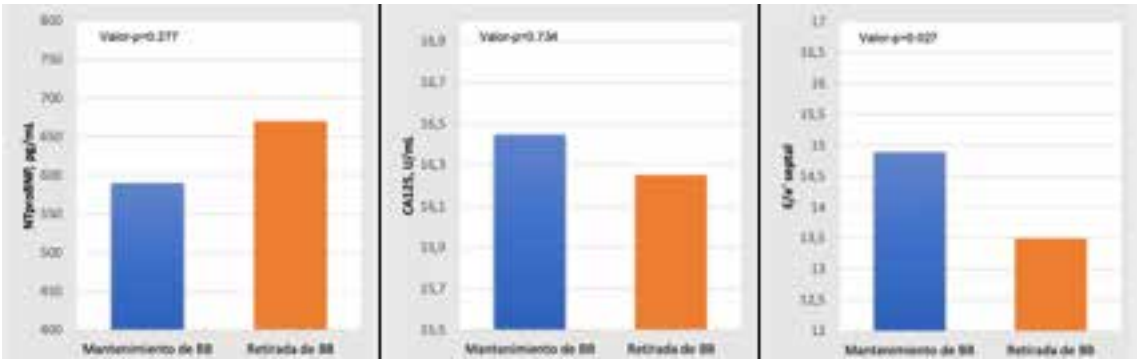
BB, betabloqueante; d, día; V, visita

Figura 2. Objetivo primario: cambio en el VO_2pico y en el porcentaje del valor predicho de VO_2pico



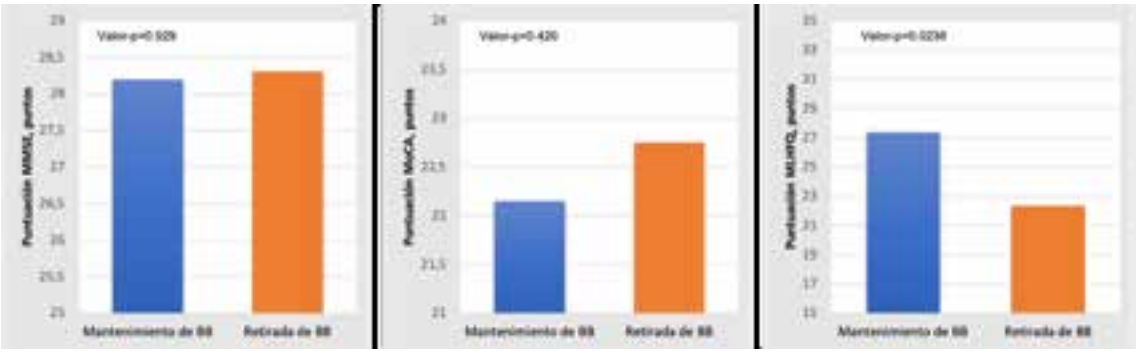
BB, betabloqueantes; VO_2pico, consumo pico de oxígeno; VO_2pico%, porcentaje del valor predicho de consumo pico del VO_2.

Figura 3. Objetivos secundarios: cambio en las puntuaciones medias de los tests cognitivos y de calidad de vida



BB, betabloqueantes; CA125, antígeno carbohidratado 125; E/e', cociente entre la velocidad máxima y la velocidad diastólica precoz de la onda E mitral; NT-proBNP, N-terminal pro-tipo-B péptido natriurético.

Figura 1. Objetivos secundarios: cambio en los niveles medios de biomarcadores y parámetros ecocardiográficos



BB, betabloqueantes; MLHF, Minnesota living with heart failure questionnaire; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment

BIBLIOGRAFÍA

1. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9): 507-515.

2. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-1020.

3. Zweerink A, van der Lingen ALCJ, Handoko ML, van Rossum AC, Allaart CP. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(8):1-14.

4. Cleland JGF, Bunting K V., Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.

5. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: Effect on functional capacity rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (The Preserve-HR trial). *Clin Cardiol.* 2020:1-7.

6. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V, Jankowska E, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J, Pieske B, Riley J, Rosano G, Ruilope L, Ruschitzka F, Rutten F van der M. 2016 Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC): Developed with the special contribution. *Eur J Heart Fail.* 2016;(18):891–975.

7. Palau P, Domínguez E, López L, et al. Entrenamiento de la musculatura inspiratoria y la electroestimulación muscular funcional en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada: estudio TRAINING-HF. *Rev Española Cardiol.* 2019;72(4):288-297.

8. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):3-15.

9. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2016;134(1):73-90.

10. Domínguez E, Palau P, Núñez E, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Hear Fail.* 2018;5(4):579-585.

11. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620.

12. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, et al. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(24):3027-3036.

13. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. Association of β-Blocker Use with Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality among Patients with Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):1-11.

03 Comunicaciones

¿Es la resonancia magnética de estrés una herramienta útil para la evaluación clínica de los pacientes mayores con síndrome coronario crónico?

Clara Bonanad[a,b,c], Ana Gabaldón-Pérez[a], Sergio García-Blas[a,b,c], José Gavara[b], César Ríos-Navarro[b], Nerea Pérez-Solé[b], Elena de Dios[b], Víctor Marcos-Garcés[a], José V Monmeneu[d], María P López-Lereu[d], Julio Núñez[a,b,c,e], Francisco J. Chorro[a,b,c,e], Vicente Bodí[a,b,c,e]

[a] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.
[b] Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia (INCLIVA), Valencia, España.
[c] Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España.
[d] Unidad de Resonancia Magnética Cardiovascular, ERESA, Valencia, España.
[e] Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid, España.

INTRODUCCIÓN

En las guías de práctica clínica actuales, las técnicas no invasivas de estrés con imagen desempeñan un papel fundamental en el manejo del síndrome coronario crónico (SCC)[1]. Como consecuencia del progresivo envejecimiento poblacional, los pacientes de edad avanzada representan un gran porcentaje de nuestra población con SCC y la estratificación del riesgo en este grupo de edad continúa siendo un desafío[2,3]. Por otro lado, la utilidad de la resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador (RMC) en este escenario es desconocida[4].

El objetivo del presente estudio fue explorar el valor pronóstico y la utilidad para la toma de decisiones de la carga isquémica determinada mediante RMC de estrés con vasodilatador en pacientes mayores con SCC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 2496 pacientes mayores de 70 años estudiados con una RMC de estrés con vasodilatador por SCC conocido o sospechado en nuestra área clínica entre los años 2001 y 2016. Las características basales y derivadas de la RMC se recogieron de forma prospectiva en una base de datos predefinida. La carga isquémica (número de segmentos con déficit de perfusión inducido por el estrés) fue calculada siguiendo el modelo de 17 segmentos. Posteriormente se analizó de manera retrospectiva su asociación con la mortalidad por todas las causas y el efecto de la revascularización guiada por la RMC, así como las diferencias por subgrupos de edad y sexo.

RESULTADOS

Durante una mediana de seguimiento de 4,58 años se registraron 430 muertes (17,2%). La mortalidad por cualquier causa se asoció con una mayor edad, el sexo masculino y los antecedentes de diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio y revascularización previa. Respecto a los índices de la RMC, los pacientes que alcanzaron el objetivo principal presentaron mayor volumen indexado telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, una fracción de eyección más reducida, así como una mayor carga isquémica y extensión del realce tardío de gadolinio.

Una mayor carga isquémica fue un predictor independiente de mortalidad: razón de riesgo [intervalos de confianza 95%]: 1,04 [1,01-1,07] por cada segmento adicional, p=0,006) (Figura 1). Esta asociación también ocurrió en los mayores de 80 años y en mujeres (p<0,001).

Durante el seguimiento, se registraron un total de 248 procedimientos de revascularización guiados por la RMC (9,9%), definidos como aquellos procedimientos de revascularización, tanto quirúrgicos como percutáneos, que se llevaron a cabo en los 3 primeros meses tras la RMC de estrés, siempre y cuando no hubiera habido ingresos hospitalarios de causa cardiovascular en ese intervalo de tiempo.

Para minimizar un posible sesgo de selección, el efecto de la revascularización guiada por la RMC en la mortalidad total se analizó tanto en todo el grupo de estudio como en una población emparejada 1:1 por puntaje de propensión basado en la probabilidad individual de cada paciente de ser remitido a revascularización. Se realizó un análisis dicotómico dividiendo la muestra de pacientes en 2 categorías en función de la carga isquémica y analizando las curvas ajustadas de supervivencia. Los pacientes con carga isquémica no extensa (≤ 5 segmentos) revascularizados mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa que aquellos sin revascularización guiada por la RMC en el registro completo y una tendencia en el mismo sentido en los pacientes emparejados. En aquellos con isquemia extensa (> 5 segmentos) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, pero los pacientes revascularizados mostraron una tendencia hacia una menor mortalidad en comparación con aquellos pacientes no revascularizados (Figura 2).

DISCUSIÓN

Los pacientes mayores con SCC, como reflejan nuestros resultados (430 muertes por todas las causas, 17,2% del total), presentan un riesgo elevado de eventos adversos, por lo que resulta imprescindible realizar una estratificación del riesgo que permita optimizar el tratamiento de aquellos con peor pronóstico. La RMC de estrés se ha convertido en las últimas recomendaciones en el primer escalón diagnóstico del paciente con SCC[1]. Como cabría esperar, aquellos pacientes con un peor perfil en la RMC, es decir, con mayores volúmenes (remodelado excéntrico), menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mayor extensión tanto de isquemia inducible como de necrosis, presentaron mayor tasa de muerte. El principal hallazgo de nuestro estudio es que, en los pacientes de edad avanzada con SCC conocido o sospechado, una mayor carga isquémica mediante RMC de estrés con vasodilatador se asocia con un riesgo mayor de mortalidad por cualquier causa, lo que demuestra su valor como herramienta para la estratificación del riesgo en este escenario cada vez más frecuente. Cabe destacar que escogimos la mortalidad por cualquier causa como único objetivo del estudio por su relevancia y porque se trata del evento clínico más verificable en lo que respecta a la garantía en la calidad de recogida de datos de manera retrospectiva.

Tras analizar el riesgo de mortalidad total estratificado por la edad y el sexo, nuestros resultados sugieren que en una población de edad avanzada en la que la estratificación del riesgo supone un reto importante, la carga isquémica derivada de la RMC de estrés permite una predicción adecuada de la mortalidad por cualquier causa de manera homogénea e independientemente del sexo e incluso en segmentos de edad muy avanzada.

En cuanto al análisis del efecto de la revascularización, nuestros resultados sugieren, tanto en la totalidad del grupo como en la población emparejada, que existe una interacción entre el uso de la revascularización y la mortalidad subsecuente en pacientes con SCC y edad avanzada. El efecto podría ser incluso deletéreo en los casos sin isquemia o con isquemia no extensa. En cambio, a mayor carga isquémica este efecto negativo desaparece y muestra una tendencia a revertirse.

Los resultados de este apartado deben interpretarse con prudencia, teniendo en cuenta las características observacionales del estudio y el reducido tamaño muestral, especialmente al hacer estudios de subgrupos en función de la extensión de la isquemia o el uso de la revascularización. En cualquier caso, nuestros hallazgos refuerzan la idea de que, en pacientes de edad avanzada con SCC, se debería actuar con cautela a la hora de decidir un abordaje invasivo, ya que no parece que haya beneficios sustanciales en términos de supervivencia. El uso de la revascularización debería justificarse por una potencial mejoría sintomática y de calidad de vida, teniendo siempre presente la complejidad técnica, el riesgo de complicaciones y el contexto clínico de la población geriátrica. La detección de una alta carga isquémica en la RMC de estrés, más allá de su clara utilidad diagnóstica y pronóstica, puede ser de ayuda junto a otros factores clínicos para identificar a los pacientes en los que el uso de una estrategia de revascularización coronaria tenga una relación de riesgo-beneficio más asumible.

CONCLUSIONES

La RMC de estrés representa una valiosa herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes mayores de 70 años con SCC, que nos puede ayudar a guiar la toma de decisiones en este escenario.

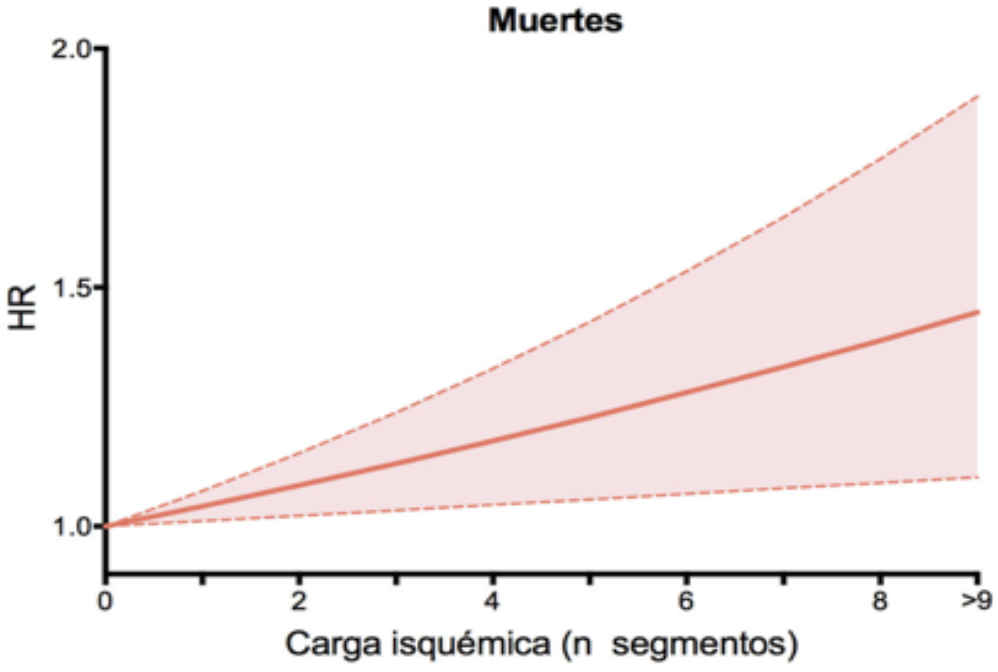


Figura 1.

Riesgo de mortalidad anualizada por cualquier causa estratificado por la magnitud de la carga isquémica. Abreviaturas: HR = hazard ratio.

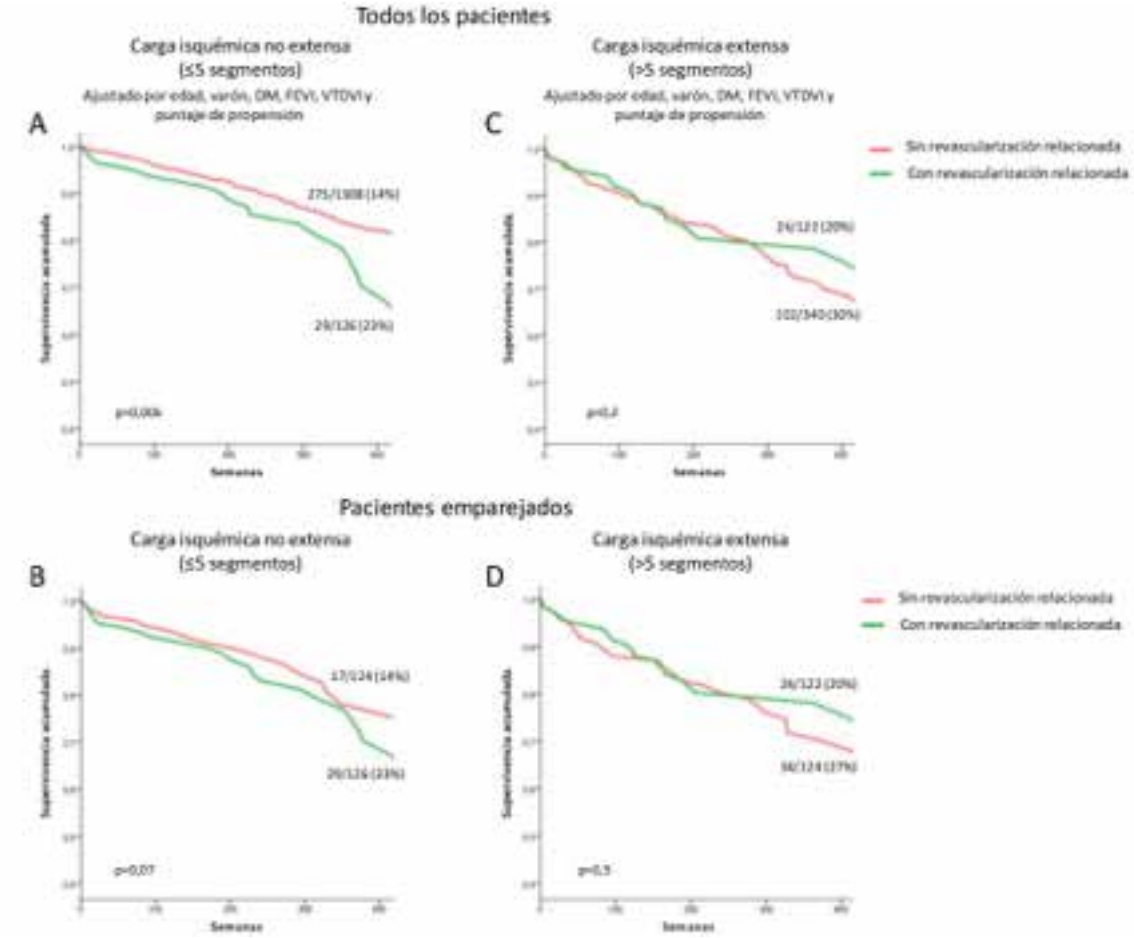


Figura 2. Efecto de la revascularización guiada por la RMC de estrés en la mortalidad por todas las causas: curvas de supervivencia ajustadas. Abreviaturas: DM = diabetes mellitus; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC = resonancia magnética cardiaca; VTDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-477.

2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J.* 2013;34:3017-3027.

3. Martínez-Sellés M, Gómez Huelgas R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán MT. Cardiopatía isquémica crónica en el anciano. *SEMERGEN - Med Fam.* 2017;43:109-122.

4. Esteban-Fernández A, Bastarrika G, Castanon E, et al. Valor pronóstico de la cardiorresonancia magnética de estrés en pacientes ancianos. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:241-247.

04 Comunicaciones

Evaluación del déficit de hierro en insuficiencia cardiaca aguda. Mucho por hacer.

Miguel Lorenzo[a], Gema Miñana[a,b,c], Pau Llacer[d], Patricia Palau[a,b], Eduardo Núñez[a], Gonzalo Núñez[a], Enrique Santas[a,b], Rafael de la Espriella[a], Raquel Heredia[a] y Julio Núñez[a,b,c]

[a] Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.
[b] Universitat de Valencia, Valencia, España.
[c] CIBER Cardiovascular
[d] Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

RESUMEN:

Introducción: La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el diagnóstico del déficit de hierro (DH) en pacientes con insuficiencia cardiaca de novo y durante el seguimiento. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas para la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) a pesar de la alta prevalencia de DH en este escenario. La evidencia reciente respalda que la suplementación con hierro carboximaltosa intravenoso se asocia con una menor tasa de hospitalizaciones recurrentes a largo plazo en pacientes con ICA y fracción de eyección reducida. En este estudio, nuestro objetivo fue evaluar la frecuencia, la evolución durante los últimos años y los factores relacionados con la evaluación del DH en pacientes con ICA.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 3.555 pacientes ingresados por ICA en 3 hospitales terciarios en España entre 2014 y 2019. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar los factores asociados a la valoración del DH durante la hospitalización índice. El cociente R2 evaluó la contribución de las covariables a la variabilidad del modelo.

Resultados: Se evaluó el nivel de ferritina y TSAT en 1.700 pacientes (47,8%) y se diagnosticó DH en 1.246 de ellos (73,3%). El análisis multivariado reveló que los dos factores clínicos más relevantes asociados con una mayor probabilidad de testar el DH, que explican el 70% de la predictibilidad del modelo, fueron el hecho de ser el primer ingreso por ICA (R2: 37,4%, p<0,001) y el año de ingreso (los más recientes) (R2: 33,1%, p<0,001). Otras variables fueron valores más bajos de sodio sérico (R2: 10,0%, p<0,001), centro de ingreso (R2: 4,7%, p<0,001), edema periférico (R2: 4,6%, p <0,001), frecuencia cardíaca (R2: 2,4%, p<0,001), antecedentes de infarto de miocardio (R2: 1,8%, p= 0,023), edad (R2: 1,5, p=0,015) y nivel de hemoglobina (R2: 1,2, p=0,007). La contribución del NT-proBNP a la predictibilidad del modelo fue marginal (R2 <0.01%, p=0.030).

Conclusión: En la práctica clínica, aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados por ICA se sometieron a una prueba diagnóstica de DH. Sin embargo, estas cifras son mayores en los pacientes con un primer ingreso por IC y están aumentando en los últimos años. Las nuevas guías de IC deberían abordar recomendaciones específicas sobre las pruebas de DH en pacientes con ICA.

Palabras clave: Déficit de hierro; insuficiencia cardiaca aguda.

MANUSCRITO:

Introducción:

El déficit de hierro (DH) es una comorbilidad muy frecuente en paciente con insuficiencia cardiaca (IC), presente hasta en la mitad de aquellos con IC crónica y hasta en el 80% de los pacientes con IC aguda (ICA)[1,2]. De hecho, el DH constituye una diana terapéutica en aquellos pacientes con IC estable[1].

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el diagnóstico de ferropenia en pacientes con insuficiencia cardíaca de novo y durante el seguimiento[3]. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas para los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda a pesar de la alta prevalencia de DH en este escenario[3]. El reciente ensayo AFFIRM-AHF[4] ha mostrado que la suplementación con hierro intravenoso en pacientes con ICA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 50% reducía el riesgo de hospitalizaciones por IC.

Nuestro objetivo en este estudio fue evaluar la frecuencia, la tendencia durante los últimos años y los factores que se asocian con la evaluación de la ferropenia en pacientes con ICA.

Métodos:

Éste es un estudio retrospectivo y multicéntrico que incluyó a 3.555 pacientes ingresados por ICA en 3 hospitales terciarios de España entre septiembre de 2014 y septiembre de 2019. Se ha registrado la información relacionada con la demografía, historial médico, constantes vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones, pruebas estándar de laboratorio (incluyendo ferritina e índice de saturación de transferrina [IST]), parámetros ecocardiográficos y terapias farmacológicas. Se ha considerado anemia como un nivel de hemoglobina <12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres. El DH se ha definido, siguiendo las guías de la Sociedad Europea de Cardiología como la presencia de una ferritina <100 µg/L y / o IST <20% si la ferritina 100-299 µg/L[3]. Este estudio se ajusta a los principios descritos en la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por un comité de revisión institucional [Comité Ético de Investigación Clínica, Fundación Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA)].

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) cuando sea apropiado. Las variables discretas se resumen como porcentajes. Se ha utilizado un modelo de regresión logística para analizar los factores asociados con la evaluación del DH durante la hospitalización índice. El supuesto de linealidad para todas las variables continuas se ha comprobado simultáneamente y la variable se transformó, si correspondía, mediante el uso de polinomios fraccionarios. El estadístico R2 evalúa la contribución de las covariables a la variabilidad del modelo. Dichas covariables incluidas en el modelo multivariado final son la edad, sexo, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia renal

crónica, primer ingreso por IC, centro de admisión, año de ingreso, edema periférico, frecuencia cardíaca, hemoglobina, tasa estimada de filtrado glomerular, sodio sérico, NT-proBNP y FEVI. La capacidad discriminativa del modelo multivariado evaluado mediante el área bajo la curva operativa fue de 0,705.

Resultados:

La edad media de la muestra fue 74,6 ± 11,0 años; 1.610 (45,2%) pacientes eran mujeres, 1.628 (45,8%) tenían FEVI <50% y 1.812 (51,0%) presentaron anemia. La ferritina y el IST se midieron en un total de 1.700 pacientes (Un 47,8% de la muestra) y se realizaron mediciones aisladas de ferritina y saturación de transferrina en 2.402 (67,6%) y 1.700 (47,8%) pacientes, respectivamente. Se diagnosticó ferropenia en 1.246 de ellos (un 73,3% de aquellos con determinación del perfil férrico) sin diferencias según el estado de la FEVI (71,6% en pacientes con FEVI <50% vs 74,9% en aquellos con FEVI ≥ 50%; p = 0,124). La Tabla 1 muestra las características basales de los pacientes en función de la determinación del perfil férrico. En general, la evaluación del DH fue más frecuente en pacientes más jóvenes, diabéticos, sin ingresos previos por ICA, con frecuencia cardíaca más elevada y presión arterial diastólica más baja, aquellos con FEVI <50% y en pacientes más congestivos (presencia de derrame pleural, edema periférico, clase de la New York Heart Association [NYHA] III-IV antes del ingreso y valores más bajos de sodio sérico).

El análisis multivariado reveló que los dos factores clínicos más relevantes asociados con mayor probabilidad de solicitar pruebas para el diagnóstico de DH, que explican el 70% de la predictibilidad del modelo, fueron el primer ingreso por ICA (R2: 37,4%, p <0,001) y el año (para ingresos más recientes) (R2: 33,1%, p <0,001) [Fig. 1A]. Los pacientes con un primer ingreso mostraron una probabilidad tres veces mayor de ser estudiados para DH (OR: 3,06; IC del 95%: 2,60-3,61, p <0,001). La tasa de pruebas aumentó de forma progresiva del 36,2% en 2014 al 54,7% en 2019, p <0,001.

Otras variables menos implicadas fueron niveles el centro de ingreso (R2: 4,7%, p <0,001), signos de mayor gravedad como la presencia de edema periférico (R2: 4,6%, p <0,001) o la frecuencia cardíaca (R2: 2,4%, p <0,001), una mayor edad (R2: 1,5, p = 0,015) y la hemoglobina (R2: 1,2, p = 0,007) ([Fig. 1]. Es de destacar que la contribución de NT-proBNP a la predictibilidad del modelo fue marginal (R2 <0.01%, p = 0.030). La tasa estimada de filtrado glomerular (OR, 1,03; IC del 95%, 0,99–1,06; P = 0,056 por aumento de 10 ml / min / 1,73 m2) no se asoció de forma independiente con las pruebas de DH.

Discusión:

En el presente estudio, realizado usando una cohorte contemporánea representativa de pacientes con ICA, se evaluó el DH en cerca del 50% de los pacientes. Las tasas de evaluación del DH aumentaron durante el período de inclusión, que emerge como la segunda variable en importancia, tras la ausencia de un ingreso previo por ICA. Otros factores asociados con una mayor probabilidad de evaluación de la DI fueron los relacionados con una mayor gravedad del episodio. Es de destacar que el NT-proBNP y los factores tradicionales asociados con el DH, como una hemoglobina más baja, la disfunción renal y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, no se asociaron o lo hicieron de forma marginal con la evaluación del estado férrico.

Con respecto a nuestros hallazgos, algunas cuestiones merecen ser destacadas. En primer lugar, los factores más relevantes asociados con más pruebas de DH fueron la ausencia de una hospitalización previa por ICA, el año de ingreso (aumento escalonado a lo largo de los

años) y mayores signos de congestión. En ausencia de recomendaciones específicas, postulamos que el aumento de la consciencia diagnóstica/pronóstica resultante de estas situaciones puede explicar estos hallazgos. En segundo lugar, los factores de riesgo tradicionales de DH, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y valores de NT-proBNP no emergieron como factores relevantes. La validación de los presentes resultados está avalada por estudios recientes que muestran tasas de DH similares (alrededor del 70% al 80% de los pacientes) [1,2].

Deben reconocerse algunas limitaciones cruciales en el estudio. Por una parte, se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el cual importantes factores de confusión no medidos podrían estar desempeñando un papel relevante. De hecho, el modelo tiene una capacidad discriminativa limitada, lo que sugiere que muchas variables no se han tenido en cuenta. Además, este estudio solo incluyó tres centros en España. Por lo tanto, la validación externa de los presentes hallazgos debe confirmarse en registros contemporáneos más extensos.

CONCLUSIÓN:

La valoración del DH en pacientes con ICA sigue siendo baja, a pesar de haber aumentado en los últimos años. Las próximas guías de IC deberían indicar expresamente recomendaciones sobre las pruebas de DH en los síndromes de ICA.

Tabla 1. Características basales según el diagnóstico de déficit de hierro.

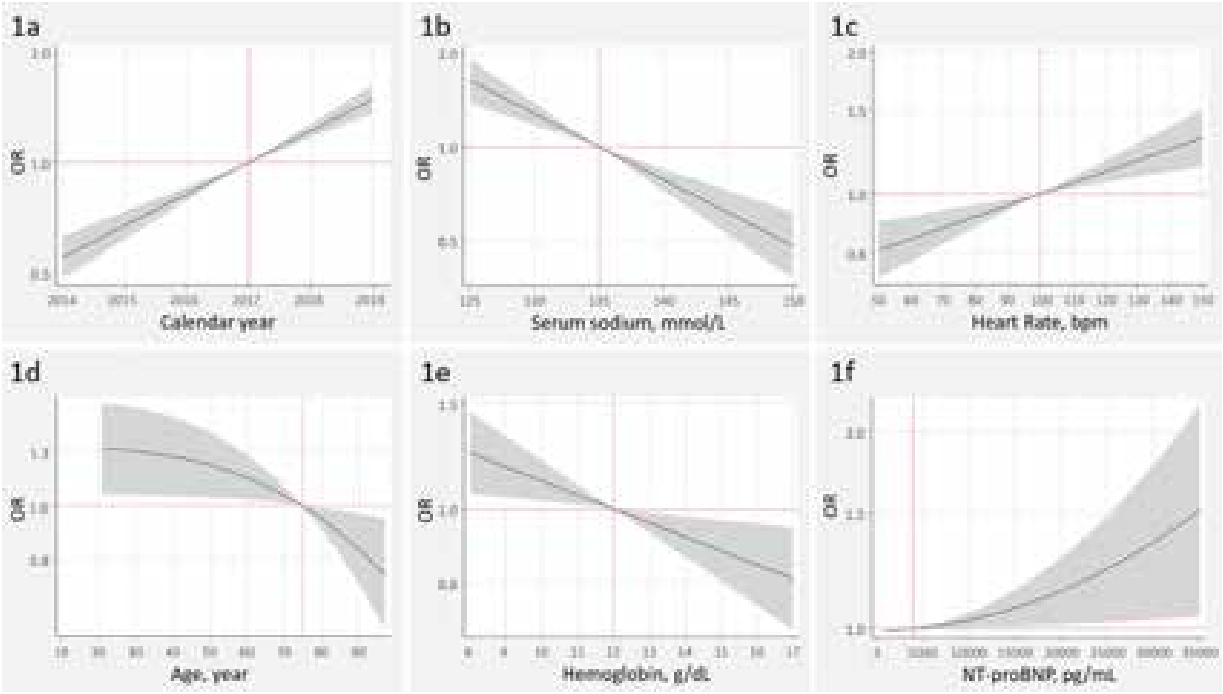
AI: aurícula izquierda; DH: déficit de hierro; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; Lpm: latidos por minuto; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TEFG: tasa estimada de filtrado glomerular.

Variables	Todos (N=3555)	No diagnóstico DH (N=1855)	Diagnóstico DH (n=1700)	p-valor
Datos demográficos e historial médico				
Edad, años	74.6 ± 11.0	75.1 ± 11.1	74.1 ± 10.9	0.011
Sexo (varón), n (%)	1945 (54.7)	991 (53.2)	954 (56.1)	0.107
Hipertensión, n (%)	2849 (80.1))	1505 (81.1)	1344 (79.1)	0.122
Diabetes Mellitus, n (%)	1573 (44.2)	781 (42.1)	792 (46.6)	0.007
Dislipemia, n (%)	1966 (55.3)	1000 (53.1)	966 (56.8)	0.081
Fumador, n (%)	420 (11.8)	204 (11.0)	216 (12.7)	0.115
Exfumador, n (%)	1071 (30.2))	546 (29.5)	525 (30.9)	0.363
Cardiopatía isquémica, n (%)	1123 (31.6)	606 (32.7)	517 (30.4)	0.148
Valvulopatía, n (%)	1295 (36.4)	663 (35.7)	632 (37.2)	0.374
Primer ingreso ICA , n (%)	2486 (69.9)	1121 (60.4)	1365 (80.3)	<0.001

Variables	Todos (N=3555)	No diagnóstico DH (N=1855)	Diagnóstico DH (n=1700)	p-valor
Índice de Charlson, puntos	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.140
Derrame pleural, n (%)	1750 (49.2)	877 (47.3)	873 (51.3)	0.015
Edema periférico, n (%)	2260 (63.6)	1122 (60.5)	1138 (66.9)	<0.001
Signos vitales				
Frecuencia cardiaca, lpm	94 ± 27	92 ± 27	97 ± 27	<0.001
TAS, mmHg	141 ± 29	141 ± 29	141 ± 29	0.848
TAD, mmHg	79 ± 18	78 ± 18	80 ± 19	0.001
Electrocardiograma				
Fibrilación auricular, n (%)	1674 (47.1)	845 (45.5)	829 (48.8)	0.055
Bloqueo de rama, n (%)	1171 (32.9)	614 (33.1)	557 (32.8)	0.832
Ecocardiograma				
FEVI, %	49.4 ± 15.2	50.6 ± 15.3	48.2 ± 15.1	<0.001
FEVI <50%, n (%)	1628 (45.8)	808 (43.6)	820 (48.2)	0.005
Diámetro AI, mm	44.5 ± 7.5	44.5 ± 7.6	44.5 ± 7.4	0.981
PSAP, mmHg	43 (35-52)	44 (35-54)	42 (34-51)	0.011
Laboratorio				
Hemoglobina, g/dl	12.4 ± 2.0	12.4 ± 2.0	12.3 ± 2.0	0.342
Hematocrito, %	38.8 ± 6.2	39.0 ± 6.0	38.7 ± 6.2	0.553
Anemia, n (%)	1812 (51.0)	937 (50.5)	875 (51.5)	0.568
Creatinina, mg/dl	1.27 ± 0.70	1.28 ± 0.74	1.27 ± 0.66	0.569
TEFG, ml/min, 1.73m^2	63.6 ± 28.2	62.7 ± 26.9	64.7 ± 29.5	0.032
Sodio sérico, mEq/L	138 ± 4	139 ± 4	138 ± 4	<0.001
Potasio sérico, mEq/L	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.6	0.115
NT-proBNP, pg/ml	3917 (1920- 8292)	3772 (1937- 7807)	4065 (1900- 8758)	0.077

Figura 1.

Forma funcional de las variables continúas asociadas con mayores probabilidades de evaluación de la deficiencia de hierro.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. J Am Coll Cardiol. 2018;71:782-793.

2. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2014;16:984-91.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975.

4. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396:1895-1904.

05 Comunicaciones

Efecto de los nuevos antiagregantes en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario complejo en el síndrome coronario agudo.

Alberto Cordero[1,2], David Escribano[1], Mª Amparo Quintanilla[1], José Mª López Ayala[1], Patricio Pérez Berbel[1], Marta Monteagudo[1], Pilar Zuazola[1], Vicente Bertomeu González[1,2].

[1] Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. Alicante

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

Correspondencia: Alberto Cordero, MD PhD FESC. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. Carretera Valencia-Alicante sn. 03550, San Juan de Alicante. acorderofort@gmail.com

ABSTRACT

Introducción: Los nuevos antiagregantes (NA), prasugrel y ticagrelor, han demostrado reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con SCA sometidos a intervencionismo coronario (PCI). En algunos casos es necesario PCI complejo (cPCI) en los que los NA podría ser aún más beneficiosos.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes ingresados de forma consecutiva en un único centro entre 2014 y 2019 años. Consideramos cPCI cuando se realizó intervencionismo en los 3 vasos, se implantaron ≥3 stents o >60 mm de stents, se realizó una técnica compleja de bifurcación con 2 stents o se trató una oclusión compleja. Se definió como MACE la incidencia de reinfarto, ictus, hemorragia mayor, insuficiencia cardiaca o muerte de causa cardiovascular.

Resultados: Incluimos 1998 pacientes y en 21,7% se realizó cPCI siendo el 70,0% de estos por implante de ≥3 stents, 70,0% por utilizar 60 mm de stents, 27,3% por revascularización de 3 vasos, 20,6% por oclusiones complejas y 9,4% por oclusiones completas. La mortalidad hospitalaria fue del 9,3%, sin observar diferencias en ambos grupos. No observamos diferencias en el tratamiento en el momento del alta salvo que los pacientes tratados con PCI complejo recibieron más frecuentemente NA (70,9% vs 52,6%; p<0,01) especialmente por el uso de ticagrelor (50,1% vs. 31,0; p<0,01). Durante el seguimiento (mediana 24 meses), fallecieron 61 (3,34%) pacientes, siendo la mortalidad por causa cardiovascular del 2,4%; el 15,9% presentaron un reinfarto. Los pacientes tratados con cPCI presentaron incidencias similares en todas las complicaciones; sin embargo, los pacientes que recibieron cPCI y NA alta presentaron menor mortalidad por cualquier causa, por causa cardiovascular o MACE (log-rank test p<0.05 en los 3 casos). El análisis multivariante mostró que los NA se asociaban a menor mortalidad

por cualquier causa en todos los casos; sin embargo, el tratamiento con NA solo se asoció a menor mortalidad por causa cardiovascular (HR: 0,30 IC 95% 0,10-0,92; p=0,03) y una clara tendencia a menor MACE (OR: 0,63 IC 95% 0,39-1,09; p=0,06) en los pacientes de cPCI

Conclusiones: El cPCI es seguro en el contexto del SCA y si, además, los pacientes reciben NA se asocia reducciones en la mortalidad cardiovascular y posiblemente también de MACE.

INTRODUCCION

La revascularización coronaria es uno de los pilares del tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), por su demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad y complicaciones cardiovasculares mayores[1,2], y en la práctica totalidad se realiza mediante intervencionismo coronario percutáneo (PCI)[3,4]. En muchos casos, la revascularización coronaria percutánea precisa de la realización de intervencionismo coronario percutáneo complejo (cPCI), que se define por implicar intervencionismo en los 3 vasos principales, utilizar >3 stents o >60 mm, técnicas complejas de bifucarción con 2 stents o en oclusiones complejas[5,6]. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que los pacientes sometidos a cPCI tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares aunque en la mayor parte de estas series el porcentaje de pacientes con SCA era <50%[5,7,8].

Por otra parte, los nuevos antiagregantes (NA), prasugrel y ticagrelor, han demostrado reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con SCA sometidos a PCI[1,2]. Estudios observacionales también han demostrado el beneficio del tratamiento con NA en pacientes sometidos a ICP complejo[5,7,9], aunque como ya se ha mencionado anteriormente, la representación de pacientes con SCA fue baja. Giustino, 2016 #3143;Serruys, 2019 #3893;Hara, 2020 #7440;Mohamed, 2020 #7533}

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el pronóstico de los pacientes con SCA en función de si recibieron cPCI y NA en una cohorte contemporánea.

METODOS

Estudio retrospectivo y observacional de todos los pacientes consecutivos ingresados por SCA en un único centro entre 2014 y 2019 años. De acuerdo con las definiciones vigentes, consideramos PCI complejo (cuando se realizó intervencionismo en los 3 vasos, se implantaron ≥3 stents o >60 mm de stents, se realizó una técnica compleja de bifurcación con 2 stents ó se trató una oclusión compleja.

Se definió SCA como la elevación de enzimas marcadores de daño miocárdico por encima del límite de normalidad del laboratorio de nuestro centro (Troponina I ≥0,04ng/dl o troponina ultrasensible >0,056 ng/dl) y/o alteraciones en el electrocardiograma sugestivas de lesión o isquemia miocárdica acompañando al dolor torácico[10]. Se categorizó a los pacientes en función de la escala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) en bajo riesgo (<108), riesgo intermedio (109-140) y alto riesgo (>140)[11].

Durante el ingreso se registraron los diagnósticos principales, antecedentes previos, factores de riesgo cardiovascular, tratamientos, exploraciones complementarias realizadas y complicaciones durante el ingreso. Consideramos ingresos durante el fin de semana cuando la fecha de ingreso correspondía a un viernes, sábado o domingo. Se consideraron complicaciones mayores

la hemorragia mayor, la insuficiencia cardiaca, el shock cardiogénico, los accidentes vasculares cerebrales y el fallo renal severo. El filtrado glomerular se estimó a partir de los valores séricos de creatinina mediante la ecuación CKD-EPI[12]. El análisis conjunto de las comorbilidades se realizó mediante el índice de Charlson adaptado a pacientes con cardiopatía isquémica[13].

Se realizó seguimiento de, al menos, 1 año de los pacientes mediante la revisión de las historias clínicas, su historial clínico informatizado (tanto de atención primaria como de consultas al servicio de urgencias) y de forma telefónica. Durante este periodo se analizó la incidencia de muerte por causa cardiovascular o la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores (MACE), incluyendo muerte por causa cardiovascular, reinfarto, hemorragia mayor, accidente cerebrovascular o reingreso por insuficiencia cardiaca.

Análisis estadístico

El análisis se llevó a cabo con el programa STATA 14.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP). Las variables cualitativas se evaluaron mediante ji al cuadrado y el test de Fisher cuando fue preciso; las variables cuantitativas se compararon mediante t de student. Se analizó la presencia de interacciones entre las principales variables mediante regresión lineal simple y los resultados positivos se incluyeron en los modelos multivariantes. Al comprobarse la colinealidad de la edad con el índice de Charlson y el GRACE score se categorizó la edad hasta obtener el valor en el que desaparecía el efecto que fue >75 años. El análisis de la supervivencia se realizó mediante la regresión de riesgo proporcionales de Cox en el que se incluyeron la edad, sexo, todos los factores de riesgo, la presencia de cualquier enfermedad cardiovascular previa, los tratamientos al alta y la revascularización coronaria. La capacidad de discriminación del modelo se llevo acabo con estadístico-C de Harrell y la calibración con el test de Gronnesby and Borgan. Se atribuyó significación estadística a valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características generales de los 1826 pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. Se realizó cPCI en el 21,7% de los pacientes y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, salvo por la menor prevalencia de mujeres en en grupo de pacientes tratados con cPCI. Entre las características del cPCI, la más frecuente (70,0%) fue el implante de ≥3 stents ó por utilizar 60 mm de stents (70,0%); el 27,3% por revascularización de 3 vasos, 20,6% por oclusiones complejas y 9,4% por oclusiones completas.

La mortalidad hospitalaria fue del 9,3%, sin observar diferencias en ambos grupos. No observamos diferencias en el tratamiento en el momento del alta (tabla 2), salvo por la mayor utilización de ticagrelor, o cualquier NA, en los pacientes tratados con cPCI.

Durante el seguimiento (mediana 24 meses), fallecieron 61 (3,34%) pacientes, siendo la mortalidad por causa cardiovascular del 2,4%; el 15,9% presentaron un reinfarto. Los pacientes tratados con cPCI presentaron incidencias similares en todas las complicaciones (figura 1). Sin embargo, los pacientes que recibieron cPCI y NA alta presentaron menor mortalidad por cualquier causa, por causa cardiovascular o MACE (figura 2). El análisis de Cox, ajustado por las variables basales, la escala GRACE, diabetes y tratamiento al alta, mostró que los NA se asociaban a menor mortalidad por cualquier causa en todos los casos; sin embargo, el tratamiento con NA solo se asoció a menor mortalidad por causa cardiovascular (HR: 0,30 IC 95% 0,10-0,92; p=0,03) y una clara tendencia a menor MACE (OR: 0,63 IC 95% 0,39-1,09; p=0,06) en los pacientes con cPCI.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la seguridad del cPCI en el contexto del SCA, que se realiza hasta en 1 de cada 4 pacientes, y el claro beneficio de los NA en los pacientes con SCA revascularizados con cPCI. Dado que las características generales de nuestra población son similares a las de publicaciones previas[3,5,7-9,14-17] pensamos que los resultados son representativos y aplicables a la práctica clínica diaria.

El PCI es uno de los pilares del tratamiento del SCA y, junto con el tratamiento médico, ha experimentado un gran avance en las últimas décadas[3]. Aunque la definición más adecuada del cPCI es un tema de debate, ciertamente un importante número de pacientes cumple cualquiera de los criterios propuestos, por incluir técnicas habituales en el PCI[6]. Las primeras publicaciones que acuñaron el concepto de cPCI son del año 2016 y mostraron que el 15-20% de los pacientes sometidos a PCI cumplían criterios de cPCI[5]. Además, al analizar el pronóstico de los pacientes sometidos a cPCI mostraron un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores. Sin embargo, estas series presentaban porcentajes de pacientes con SCA en torno al 50% y, por tanto, con menor riesgo de complicaciones de forma global. Nuestro estudio se basó en los pacientes con SCA de un único centro y encontramos un porcentaje ligeramente superior de pacientes tratados con cPCI que, sin embargo, no tenían mayores tasas de complicaciones hospitalarias ni tras el ingreso. Pensamos que estos resultados avalan la seguridad del cPCI en el contexto del SCA.

Por otra parte, los NA se han posicionado como la estrategia antiagregante de elección en los pacientes con SCA[2,18]. Su implantación en la práctica clínica ha sido muy progresiva[19,20] y en nuestra serie se empleó el 50% de los pacientes y en 2/3 de los que habían recibido un cPCI. El beneficio de los NA mayor en grupo de pacientes tratados con cPCI, similar a lo observado en las series que incluyeron a todo tipo de pacientes sometidos a PCI[5,7,9]. Dado que el riesgo y la incidencia de complicaciones cardiovasculares es superior en los pacientes con SCA[21], en comparación con los pacientes con síndrome coronario agudo crónico, el beneficio de una estrategia antiagregante más potente era esperable. Además, las curvas de supervivencia muestran la elevada incidencia de MACE antes y después del primer año tras el SCA, como ya se ha publicado en otras series nacionales e internacionales, lo que avalarían la idoneidad de la doble antiagregación prolongada en los pacientes con SCA, especialmente cuanto reciben cPCI.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer, lugar se trata de un estudio observacional y unicéntrico. En segundo lugar, podrían existir características de los pacientes o del SCA no registradas en nuestro estudio que contribuyesen a modificar alguna de las asociaciones analizadas. En tercer lugar, el periodo de inclusión de 2014 a 2019 refleja la práctica clínica de aquel momento y aunque permite un seguimiento importante tras el alta podría o reflejar los patrones de actuación más contemporáneos. A pesar de estas cuestiones y dado que las características clínicas y la incidencia de complicaciones durante el seguimiento fueron muy similares otras series[3,5,7-9,14-17] pensamos que los resultados son válidos y representativos de la práctica clínica diaria.

En conclusión, el cPCI es seguro en el contexto del SCA y si, además, los pacientes reciben NA se asocia reducciones en la mortalidad cardiovascular y posiblemente también de MACE.

Tabla 1. Características de la población en función de si recibieron intervencionismo coronario complejo (PCIc) o no.

	Total	No PCI	PCIc	p
N	1826	1,429 (78,26)	397 (21,74)	
Edad	67,94 (13,04)	68,07 (13,28)	67,48 (12,12)	0,421
Mujeres	23,42%	25,00%	17,72%	0,003
Diabetes mellitus	28,53%	27,22 %	33,25%	0,019
Hipertensión arterial	60,62%	60,46%	61,21%	0,787
Fumadores activos	33,71%	34,29%	31,61%	0.324
Dislipemia	45,95%	45,70%	46,85%	0,683
Cardiopatía isquémica previa	16,81%	17,07%	15,87%	0,570
Insuficiencia cardiaca previa	2,57%	2,66%	2,27%	0,662
Enfermedad arterial periférica	6,79%	6,23%	8,82%	0,070
ACV previo	5,91%	6,30%	4,53%	0,187
Fibrilación auricular	8,65%	9,24%	6,55%	0,092
EPOC	9,47%	9,73%	8,56%	0,484
SCACEST	50,77%	51,08%	49,62%	0,606
Charlson index	2,53 (4,82)	2,56 (5,32)	2,45 (2,23)	0,691
Charlson index >4	21,50%	21,21%	22,54	0,575
GRACE score	157,94 (47,54)	157,08 (47,20)	161,02 (48,68)	0,144
GRACE score >140	61,64%	61,13%	63,48%	0,396
LVEF (%)	53,60%	53,78%	53,00%	0,515
Revascularización completa	63,64%	65,57%	56,68 %	0,443
Hemoglobina (g/dl)	13,48 (2,14)	13,51 (2,20)	13,38 (1,91)	0,310
HbA1c (%)	6,23 (6,16)	6,20 (1,21)	6,34 1,23)	0,076
Colesterol total (mg/dl)	163,08 (91,66)	163,15 (84,75)	162,87 (112,12)	0,960
Colesterol LDL (mg/dl)	92,46 (90,61)	92,31 (36,42)	92,97 (39,29)	0,771
Colesterol HDL (mg/dl)	42,63 (30,24)	43,42 (33,55)	40,00 (13,85)	0,059
Glucemia en ayunas (mg/dl)	124,25 (59,97)	124,34 (60,83)	123,97 (57,05)	0,916
Creatinina (mg/dl)	74,17 (24,56)	74,31 (24,90)	73,67 (23,39)	0,651
FG ml/min/1,72m^2	74,17 (24,56)	74,31 (24,90)	73,39 (23,39)	0,651
GF <60 ml/min/1,72m^2	26,96%	26,60%	28,20%	0,536

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular;SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST,

Tabla 2. Tratamiento en el momento del alta en función de si recibieron intervencionismo coronario complejo (cPCI) o no.

	Total	No cPCI	cPCI	p
Aspirina	37.90%	37.37%	39.80%	0.377
Clopidogrel	8.71%	8.68%	8.82%	0.931
Ticagrelor	35.19%	30.96%	50.14%	<0.01
Prasugrel	21.42%	21.62%	20.73%	0.718
Cualquier NA	52.97%	49.19%	66.40%	<0.01
Doble antiagregación	78.21%	75.48%	87.93%	0.01
Anticoagulación oral	9.53%	9.87%	8.31%	0.351
Beta bloqueantes	73.72%	73.19%	75.59%	0.347
IECA/ARA-II	72.56%	72.08%	74.28%	0.396
Estatinas	86.11%	85.38%	88.71%	0.096
Diuréticos	20.06%	19.50%	22.05%	0.272
Insulina	5.99%	5.69%	7.09%	0.309
Antidiabéticos orales	19.82%	18.96%	22.92%	0.080

ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Figura 1. Curvas de supervivencia Kaplan-Meyer para las complicaciones analizadas durante el seguimiento.

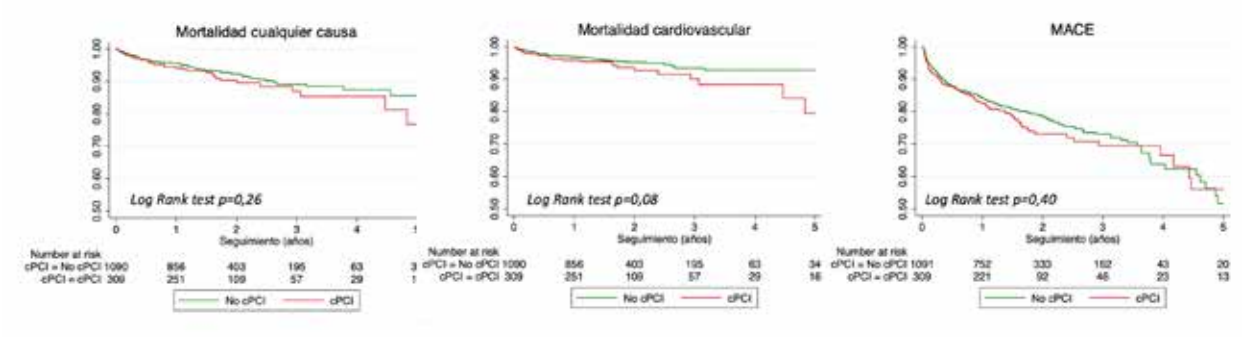
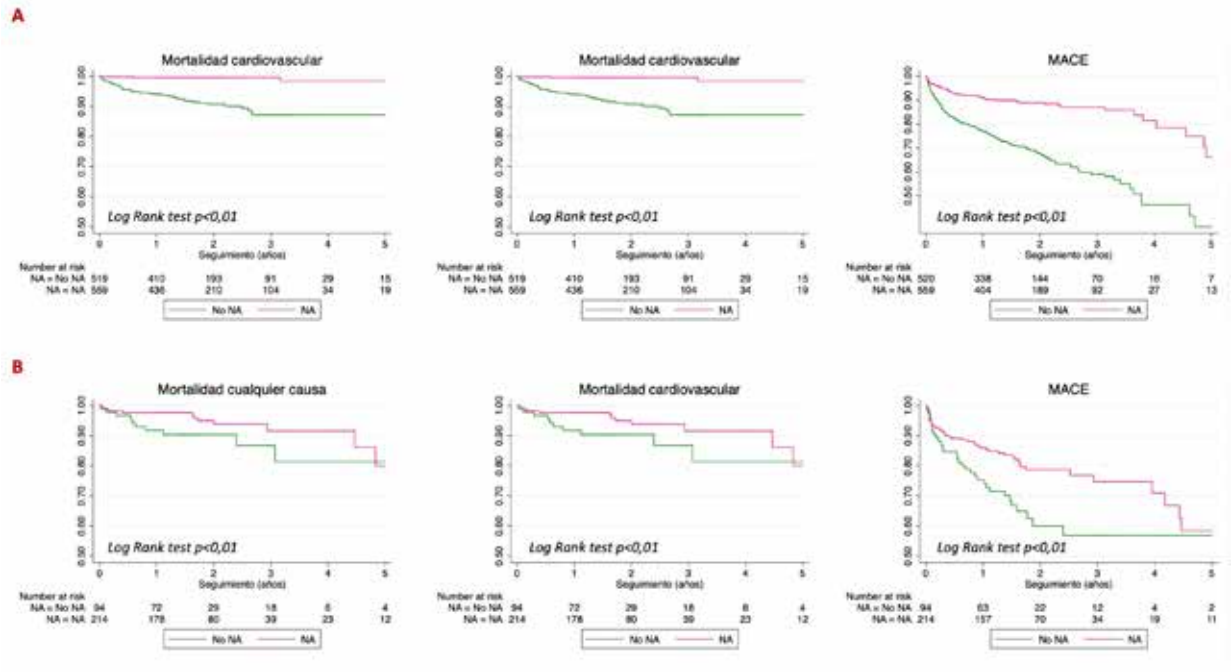


Figura 2. Curvas de supervivencia Kaplan-Meyer para las complicaciones analizadas durante el seguimiento en función de si los pacientes recibieron intervencionismo coronario complejo (cPCI) y nuevos antiagregantes (NA).



REFERENCIAS

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2017;39:119-177.

2. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2020.

3. Rodríguez-Padial L, Elola FJ, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Bertomeu V, Iñiguez A. Patrones de atención hospitalaria y tasas de reingreso (a 30 días, a 3 meses y a 1 año) en infarto de miocardio en España. Diferencias entre IAMCEST e IAMSEST. Rev Esp Cardiol 2018;71:757-758.

4. Cordero A, Rodriguez-Manero M, Bertomeu-Gonzalez V, Garcia-Acuna JM, Baluja A, Agra-Bermejo R, Alvarez-Alvarez B, Cid B, Zuazola P, Gonzalez-Juanatey JR. Insuficiencia cardiaca de novo tras un síndrome coronario agudo en pacientes sin insuficiencia cardiaca ni disfunción ventricular izquierda. Rev Esp Cardiol 2021;74:494-501.

5. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Gilard M, Morice MC, Sawaya F, Sardella G, Genereux P, Redfors B, Leon MB, Bhatt DL, Stone GW, Colombo A. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. J Am Coll Cardiol 2016;68:1851-1864.

6. Joanna JW, Laura SMK. Complex PCI: time for a universal definition. EuroIntervention 2020;16:536-537.

7. Serruys PW, Takahashi K, Chichareon P, Kogame N, Tomaniak M, Modolo R, Chang CC, Komiyama H, Soliman O, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Ferrario M, Dominici M, Buszman P, Bolognese L, Tumscitz C, Benit E, Stoll H-P, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Jüni P, Windecker S, Vranckx P, Colombo A, Valgimigli M. Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial. European Heart Journal 2019.

8. Hara H, Takahashi K, van Klaveren D, Wang R, Garg S, Ono M, Kawashima H, Gao C, Mack M, Holmes DR, Morice M-C, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Onuma Y, Noack T, Mohr FW, Davierwala PM, Serruys PW. Sex Differences in All-Cause Mortality in the Decade Following Complex Coronary Revascularization. Journal of the American College of Cardiology 2020;76:889.

9. Mohamed OM, Jawed P, David H-S, Olivier B, Ruslan KB, Marco R, Andrés Í-R, Bernard C, Clemens von B, Ariel R, Adel A, Michael A, Mamas AM. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. EuroIntervention 2020;16:603-612.

10. Anguita M, Comin J, Almenar L, Crespo M, Delgado J, Gonzalez-Costello J, Hernandez-Madrid A, Manito N, Perez de la Sota E, Segovia J, Segura C, Alonso-Gomez AM, Anguita M, Cequier A, Comin J, Diaz-Buschmann I, Fernandez-Lozano I, Fernandez-Ortiz A, Gomez de Diego JJ, Pan M, Worner F, Alonso-Pulpon L, Bover R, Castro A, Diaz-Molina B, Gomez-Bueno M, Gonzalez-Juanatey JR, Lage E, Lopez-Granados A, Lupon J, Martinez-Dolz L, Munoz R, Pascual D, Ridocci F, Roig E, Varela A, Vazquez de Prada JA. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol 2012;65:874-8.

11. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events I. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003;163:2345-53.

12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.

13. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004;43:576-582.

14. Galvao Braga C, Cid-Alvarez AB, Redondo Dieguez A, Trillo-Nouche R, Alvarez Alvarez B, Lopez Otero D, Ocaranza Sanchez R, Gestal Romani S, Gonzalez Ferreiro R, Gonzalez-Juanatey JR. Revascularización multivaso o solo de la lesión culpable en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST: análisis de un registro a 8 años. Rev Esp Cardiol 2017;70:425-432.

15. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2017;390:737-746.

16. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Dieguez A, Gonzalez-Ferreiro R, Lopez-Lopez A, Bouzas-Cruz N, Castineira-Busto M, Pena Gil C, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. ¿En la era actual existe beneficio pronóstico del tratamiento con bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo con función sistólica conservada? Rev Esp Cardiol 2015;68:585-591.

17. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, Van de Werf F, Chin CT, Danchin N, Lee SWL, Medina J, Huo Y. In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2019;74:1454-1461.

18. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, Group ESCSD, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:213-260.

19. Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Miralles S, Gunturiz C, Garcia-Carrilero M, Bertomeu-Martinez V. Cambios en el tratamiento y el pronóstico del síndrome coronario agudo con la implantación del código infarto en un hospital con unidad de hemodinámica. Rev Esp Cardiol 2016;69:754-9.

20. Alvarez-Alvarez B, Abou Jokh Casas C, Garcia Acuña JM, Cid Alvarez B, Agra Bermejo RM, Cordero Fort A, Rodríguez Mañero M, Gude Sampedro F, González-Juanatey JR. Temporal trends between association of evidence-based treatment and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. International Journal of Cardiology 2018;260:1-6.

21. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2020;41:407-477.

06 Comunicaciones

Monitorización continua implantable en síncopes de repetición

Miguel Ángel Moruno Benita[1] (autor para correspondencia), Lucía Hoyos Cortos[2], Jose Manuel Simón Machí[1], Verónica Vidal Urrutia[1], Alba Cerveró Rubio[1], Javier Jiménez Bello[1], Javier Quesada Ocete[1], Victor Palanca Gil[1], Ana Payá Chaume[1], Rafael Payá Serrano[1], Aurelio Quesada Dorador[1,2], (autor para correspondencia)

[1] Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Avenida Tres Creus 2, Valencia (46018)

[2] Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia

INTRODUCCIÓN

La utilización de dispositivos de monitorización cardíaca implantados subcutáneamente está muy difundida, sin embargo, existen muy pocos estudios que valoren la rentabilidad diagnóstica de estos dispositivos[1]. Una de las indicaciones es los síncopes de repetición, el objetivo de este estudio es determinar la rentabilidad diagnóstica del registrador subcutáneo de eventos electrocardiográficos (RSE) en pacientes que presentan sincopes de repetición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional de base individual, retrospectivo y longitudinal, analítico de cohortes históricas no aleatorizadas y monocéntrico. Fueron seleccionados 239 pacientes portadores de un RSE (Reveal, Medtronic, Minesota, Estados Unidos), los cuales fueron divididos a monitorización tradicional (n=190) y monitorización remota (n=49).

La recogida de las variables se realizó mediante una revisión detallada de las historias clínicas electrónicas y la plataforma *Carelink* (Medtronic), desde septiembre de 2003 hasta diciembre de 2020 en pacientes seguidos por el servicio de Arritmias del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. El objetivo primario fue doble: 1) la aparición de un evento diagnóstico que justificara la administración de un tratamiento cardiológico como causa del síncope (generalmente implante de marcapasos) o 2) la constatación de una causa no cardiaca (aparición de síncopes sin alteraciones ECG registradas).

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 24 con los tests estadísticos habituales.

RESULTADOS

El análisis descriptivo de nuestra muestra evidencia que el 56,5% fueron varones, edad media de 66,31+/-10,45 años, hipertensos 68,2%, diabéticos 28,5%, dislipémicos 49,4%, fumador/exfumador 24,2%, enolismo 3,8%, obesidad 6,7%, patología respiratoria crónica 15,1%, oncológico 8,8%, accidente cerebrovascular previo 11,7%, cardiopatía isquémica 16,7% e insuficiencia cardíaca 13,8%.

Respecto a características electro-ecocardiográficas: 91,2% en ritmo sinusal, 4,2% con PR largo, 9,6% hemibloqueo anterior izquierdo, 1,7% hemibloqueo posterior izquierdo, 10,5% con bloqueo de rama derecho, 10,5% con bloqueo de rama izquierdo, 6,7% con bloqueo bifasciular, 36,8% con hipertrofia ventricular izquierda y 14,2% con disfunción ventricular.

La rentabilidad diagnóstica de un evento-diagnóstico fue del 31,4% (n=75), con un tiempo mediano desde implante hasta detección de 206 días (63 - 525 RIQ). El evento diagnóstico se describe en la figura 1.

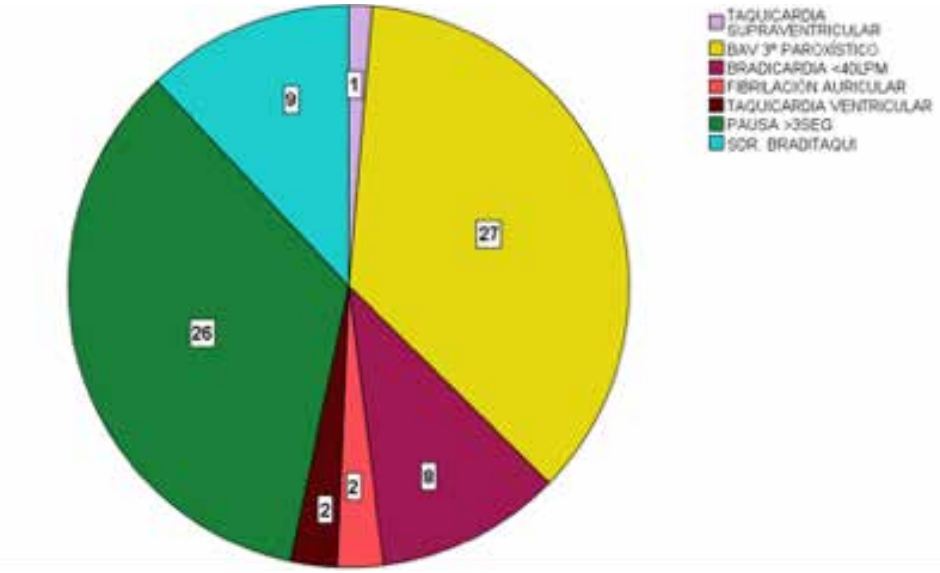


Figura 1. Evento diagnóstico registrado por el holter subcutáneo.

El 90,7% (n=68) de los eventos fueron sintomáticos. Estos síntomas quedan reflejados en la figura 2:

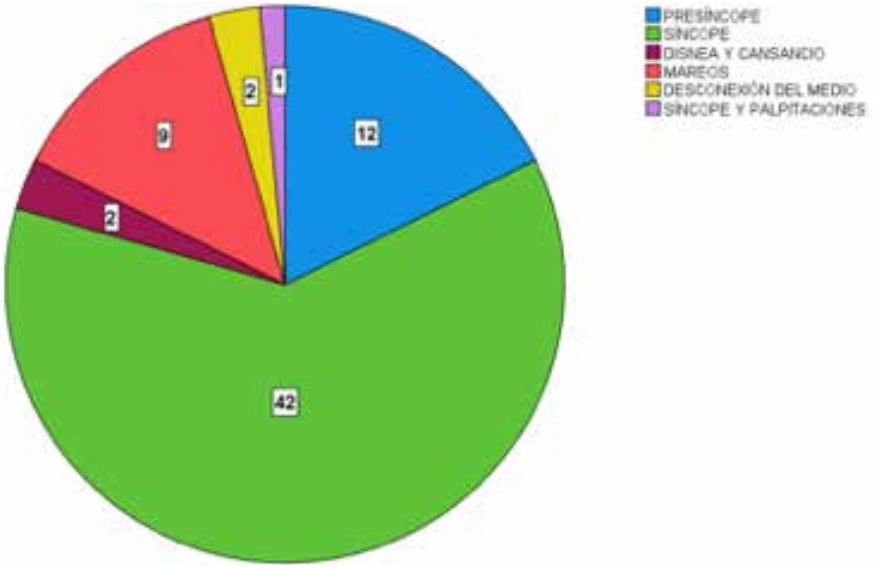


Figura 2. Semiología del paciente en el momento del evento diagnóstico.

Los síncopes según la última guía de síncope de la European Society of Cardiology de 2018, se pueden clasificar según sus características clínicas, evento sincopal y electrocardiograma basal en alto/bajo riesgo[2]. De forma que, tal como muestra la figura 3, del total de pacientes, el 71,1% (n=170) de estos no presentaban criterios de alto riesgo, y se detectó evento-diagnóstico en el 25,3% de ellos (n= 43). Paralelamente, el 19,7% (n = 47) sí presentaban criterios de riesgo y se detectó en el 42,6% (n = 20) de ellos.

Existieron 3 circunstancias de implante excepcional; síncopes reflejos con frecuencia elevada (n = 17), epilepsia con tratamiento ineficaz (n = 3) y caídas inexplicables (n = 2)

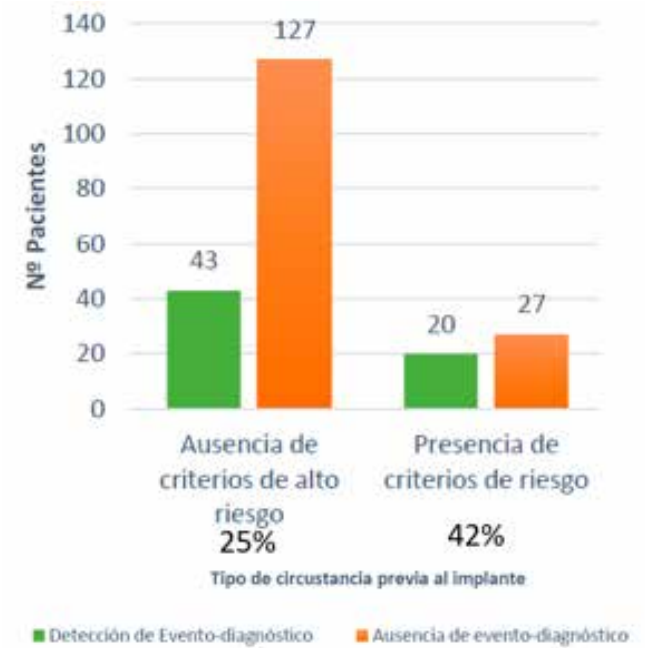


Figura 3. Detección/ausencia de evento diagnóstico en función de presencia/ausencia de criterios de riesgo sincopal según la guía ESC 2018 de síncope.

La mediana de tiempo desde detección de evento hasta inicio de tratamiento definitivo es de de 7 días (1- 13 RIQ).

En el 13,4% se excluyó síncope arrítmico al presentar clínica sin alteración electrocardiográfica. Además, en el 5% de los pacientes se detectó fibrilación auricular de novo en el seguimiento.

Finalmente, respecto a los pacientes con monitorización remota presentaron un tiempo de seguimiento hasta la detección del evento-diagnóstico menor que los pacientes con seguimiento presencial. Sin embargo, esta diferencia no es significativa.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se observa una rentabilidad diagnóstica elevada (31,4%), detectándose en su mayoría en el primer año desde el implante y siendo sintomáticos en su mayoría, motivando una acción terapéutica.

En comparación con otras series en la literatura[3,4], nuestra rentabilidad diagnóstica fue más baja (alrededor del 40%), que puede ser explicado por un número considerable de pacientes en nuestra muestra con criterios de bajo riesgo (71,1% de la muestra), y siendo la rentabilidad en pacientes de alto riesgo de nuestra muestra del 42%.

Respecto a los criterios de alto y bajo riesgo, se basan en características clínicas del síncope, electrocardiografía basal y comorbilidades que han ido variando levemente a lo largo del tiempo, habiendo cierta disparidad de criterio con el cambio de las guías del síncope, siendo la última de la sociedad europea de cardiología de 2018.

CONCLUSIONES

1) El ILR presenta una gran rentabilidad diagnóstica en el seguimiento de pacientes con síncopes de repetición, detectándose un evento significativo en el 31,4%, la mayoría de ellos sintomáticos (90,7%). La rentabilidad fue aún mayor en aquellos con características de alto riesgo.

2) La mediana de tiempo desde la detección de evento hasta el inicio de tratamiento definitivo fue corta (7 días).

BIBLIOGRAFÍA

1. Padmanabhan D, Kancharla K, El-Harasis MA, Isath A, Makkar N, Noseworthy PA, et al. Diagnostic and therapeutic value of implantable loop recorder: A tertiary care center experience. PACE - Pacing Clin Electrophysiol. 2019;42(1):38–45.

2. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39(21):1883–948.

3. Ibrahim O, Drew D, Hayes C, McIntyre W, Seifer C, Hopman W et al. Implantable loop recorders in the real world: a study of two Canadian centers. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2017;50(2):179-185.

4. Cohen T, Juang G, Inamdar V, Mehta S. The utility of implantable loop recorders for diagnosing unexplained syncope in 100 consecutive patients - 5 year single center experience. Heart Rhythm. 2005;2(5):S305.

07 Comunicaciones

Evaluación secuencial de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por resonancia magnética cardiovascular para la predicción de eventos tras un IAMEST: un gran registro multicéntrico

Jose Gavara[1], Victor Marcos-Garces[2], Cesar Rios-Navarro[1], Maria P. Lopez-Lereu[3], Jose V. Monmeneu[3], Clara Bonanad[2], Francisco J. Chorro[1,2,4,5], Jose F. Rodríguez-Palomares[6], Jose T. Ortiz-Pérez[7,8], Vicente Bodi[1,2,4,5]

[1] Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), Valencia.
[2] Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.
[3] Unidad de Resonancia Magnética Cardiovascular, ERESA, Valencia.
[4] Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia.
[5] Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid.
[6] Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
[7] Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.
[8] Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic, Barcelona.

Financiación: Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III y los Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER [grant numbers PI17/01836, PI20/00637 and, CIBERCV16/11/00486], y Marató TV3 [grant number 20153030-31-32], un premio de la Sociedad Catalana de Cardiología 2015.

ABSTRACT

Introducción. La resonancia magnética cardiovascular (RMC) es la mejor herramienta para la cuantificación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), pero hasta ahora el valor pronóstico de la evaluación secuencial de la FEVI para la predicción de eventos cardiovasculares adversos (ECVA) después de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) es incierto.

Objetivos. Exploramos el impacto pronóstico de la evaluación secuencial de la FEVI derivada de la RMC después de un IAMEST para predecir los ECVA posteriores.

Métodos. Reclutamos un total de 1.036 pacientes IAMEST en un gran registro multicéntrico llevado a cabo mediante una estrecha colaboración entre los Hospitales Clínic y Vall d'Hebrón de Barcelona y el Hospital Clínico de Valencia. La FEVI (reducida [r]: <40%; rango medio [rm]: 40-49%; preservada [p]: ≥50%) se cuantificó secuencialmente mediante RMC a la semana y después de >3 meses de seguimiento. Se consideró ECVA la muerte cardiovascular o el reingreso por insuficiencia cardíaca aguda después de la RMC de seguimiento.

Resultados. Durante un seguimiento medio de 5,7 años, se registraron 82 ECVA (8%). La tasa de ECVA fue mayor sólo en pacientes con FEVI <40% en la RMC de seguimiento (FEVI-r 22%, FEVI-rm 7%, FEVI-p 6%; p-valor<0,001). Según la dinámica de la FEVI desde la primera semana hasta la RMC de seguimiento, la incidencia de ECVA fue del 5% en aquellos pacientes que habían mantenido una FEVI ≥ 40% (n = 783), del 13% en aquellos en los que la FEVI mejoró de <40 a ≥ %40 (n = 96), del 21% en aquellos en los que la FEVI empeoró de ≥%40 a <%40 (n = 34) y del 22% en aquellos en los que la FEVI se mantuvo <40% (n = 100), p-valor<0,001. Utilizando un modelo de Markov, que consideró todos los estudios de RMC realizados, se observó como predominaron las transiciones hacia una FEVI mejorada y sólo la presencia de FEVI-r (evaluada en cualquier momento) se relacionó significativamente con una mayor incidencia de ECVA.

Conclusiones. La FEVI constituye un índice fundamental de RMC simple y dinámico para la estratificación del riesgo post-IAMEST. La detección de FEVI-r (<40%) por RMC en cualquier momento durante el seguimiento identifica un pequeño subconjunto de pacientes con alto riesgo de ECVA posteriores.

Palabras clave: Resonancia magnética cardiovascular; fracción de eyección del ventrículo izquierdo; pronóstico; infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

ABREVIATURAS

ECVA = Evento cardiovascular adverso
FEVI = Fracción de eyección del ventrículo iquierdo
IAMEST = Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IDI = *Integrated discrimination improvement index*
RMC = Resonancia magnética cardiovascular
NRI = *Net reclassification improvement index*
OMV = Obstrucción microvascular
TI = Tamaño del infarto
VI = Ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

Aunque las estrategias de tratamiento actuales han mejorado sustancialmente, las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) varían entre el 4% y el 12% según los registros nacionales europeos (1). Además, el riesgo de muerte o reingreso por insuficiencia cardíaca durante los meses siguientes oscila entre el 5 y el 20% (2). Por tanto, es imprescindible una estratificación precisa y sencilla del riesgo de los pacientes con IAMEST en cualquier momento, no solo durante la hospitalización, sino también en los meses y años posteriores.

La resonancia magnética cardiovascular (RMC) se ha convertido en el método más preciso y reproducible para la evaluación integral no invasiva de las consecuencias estructurales del IAMEST (3). La fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI, FEVI) se ha utilizado tradicionalmente para la estratificación del riesgo (1,4) y, la RMC es la técnica por excelencia para una cuantificación precisa y la detección de cambios dinámicos (5,6).

Durante las semanas y meses posteriores al IAMEST pueden ocurrir cambios dramáticos en la FEVI (7), alterando potencialmente el perfil de riesgo de los pacientes más allá de la fase subaguda y, por lo tanto, también afectando la toma de decisiones. A pesar de esto, el impacto

de los cambios dinámicos en la FEVI derivada de la RMC (en cualquier momento evaluado) sobre el riesgo de eventos posteriores en pacientes con IAMEST sigue siendo en gran parte indeterminado (8).

Nuestro objetivo fue explorar las posibles implicaciones pronósticas de la FEVI en cualquier momento evaluada y su efecto sobre la incidencia de eventos cardiovasculares adversos (ECVA) posteriores, a partir de un gran registro de pacientes con IAMEST evaluados secuencialmente con RMC a la semana y tras más de 3 meses después del infarto.

MÉTODOS

Grupo de estudio

Este registro multicéntrico, que incluyó 1,036 pacientes IAMEST, se obtuvo a partir de las bases de datos de tres registros prospectivos en curso de tres hospitales universitarios españoles. Los protocolos de estudio fueron aprobados por los Comités de Ética locales y cumplieron con las directrices de la Declaración de Helsinki de 1975. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Todos los pacientes que fueron tratados con intervencionismo coronario percutáneo y sometidos a una RMC temprana (1 semana) se reclutaron de forma prospectiva, pero sólo se incluyeron en el grupo de estudio final aquellos pacientes que fueron sometidos a una segunda RMC de seguimiento más de 3 meses después del IAMEST y con un seguimiento mínimo de un año. El diagrama de flujo de los pacientes se puede consultar en la Figura 1. En 138 pacientes, se realizó al menos un estudio de RMC adicional por indicación clínica más allá del estudio de seguimiento. Los pacientes fueron tratados tanto en el hospital como después del alta siguiendo las guías clínicas de IAMEST (1).

RMC

Los pacientes fueron examinados (1,5 T-scanner, Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania) poco después del IAMEST (7 ± 2 días) y reevaluados más de 3 meses después (182 ± 39 días).

La FEVI (%), el volumen telediastólico del VI (ml / m2), el volumen telesistólico del VI (ml / m2) y la masa del VI (g / m2) se calcularon mediante planimetría manual de los bordes endocárdicos y epicárdicos en las imágenes de cine de eje-corto.

Las áreas que mostraban realce tardío de gadolinio se cuantificaron visualmente mediante planimetría manual. El tamaño del infarto (TI, % de masa del VI) se evaluó como el porcentaje de masa del VI que mostraba realce tardío con gadolinio. La obstrucción microvascular (OMV) se definió como el número de segmentos que mostraban una falta de captación de contraste en el núcleo del tejido que mostraban un realce tardío de gadolinio; se aplicó el modelo de 17 segmentos (9).

Categorización de la FEVI

Siguiendo las últimas guías clínicas de insuficiencia cardíaca (10), clasificamos la FEVI como preservada (FEVI-p, ≥50%), como rango medio (FEVI-rm, 40-49%) o como reducida (FEVI-r, <40%).

Además, en base a la alta tasa de ECVA detectada en pacientes con FEVI <40% (frente a aquellos con ≥40%) tanto a la semana como después de la RMC de seguimiento, se realizaron análisis adicionales utilizando este valor de corte para estudiar el valor pronóstico de la dinámica de la FEVI. En consecuencia, los pacientes se clasificaron en el Grupo 1: si la FEVI se mantuvo en <40% (-r a FEVI-r); Grupo 2: si empeoraron (-p o -rm a FEVI-r); Grupo 3: si mejoró (-r a -rm o FEVI-p); y Grupo 4: si la FEVI se mantuvo en ≥ 40% (-rm o -p a -rm o FEVI-p).

Evento y seguimiento

El ECVA se definió como un evento combinado que incluía muerte cardiovascular y/o reingreso por insuficiencia cardíaca aguda, lo que ocurriera primero, después de la RMC de seguimiento.

Los eventos fueron adjudicados prospectivamente por cardiólogos clínicos de las instituciones participantes mediante revisiones periódicas de los respectivos registros electrónicos del sistema regional de salud.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas estándar para comparaciones univariadas de datos paramétricos, no paramétricos y porcentajes de grupo (Tablas 1 y 2).

En el análisis univariado, se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar a) la asociación entre las categorías de la FEVI en la RMC de seguimiento y el tiempo hasta el primer ECVA, y b) la asociación de la dinámica de la FEVI (según los 4 grupos anteriores) con el tiempo hasta el primer ECVA.

La correlación entre las características basales, los índices de RMC de primera semana y de seguimiento y el tiempo hasta el primer ECVA se evaluó mediante modelos multivariables de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes con un primer ECVA antes de la RMC de seguimiento (n = 23) fueron excluidos.

Para evaluar el incremento en el valor pronóstico de la dinámica de la FEVI más allá de las características basales y los índices de RMC de la primera semana, analizamos los cambios en la clasificación de riesgo utilizando el índice *continuous net reclassification improvement index* (NRI) y el índice *integrated discrimination improvement* (IDI).

El modelo multiestado de Markov se utilizó para explorar las tasas de transición del paciente entre los estados de FEVI (-r, -rm y -p) a lo largo de todo el proceso de observación, y para determinar el valor pronóstico de cada estado de FEVI en cualquier momento evaluado para predecir ECVA posteriores. En cada momento, los pacientes se ubicaron en uno de los cuatro estados siguientes: Estado 1 = FEVI <40% (FEVI-r); Estado 2 = FEVI 40-49% (FEVI-rm); Estado 3 = FEVI ≥ 50% (FEVI-p); o Estado 4, si ocurrió ECVA. Las estimaciones del modelo multiestado de Markov se presentan como transiciones observadas, probabilidades de transición ajustadas o razones de intensidad de transición, los dos últimos índices con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Para este propósito específico, también se incluyeron los pacientes con un primer ECVA antes de la RMC de seguimiento (n = 23).

Se consideró la significación estadística para valores de p-valor de 2 colas <0,05. Se usaron los programas estadísticos SPSS (versión 21.0), STATA (versión 14.1) y R (versión 3.6.3).

RESULTADOS

El registro final estuvo compuesto por 1,013 pacientes con IAMEST (edad media 59 ± 12 años, 84% varones) (Tabla 1). Durante un seguimiento medio de 5,7 años, 105 ECVA totales (después de la RMC de primera semana, 10%, 36 muertes cardiovasculares y 69 insuficiencias cardíacas) y 82 ECVA (después de la RMC de seguimiento, 8%, 35 muertes cardiovasculares y 47 insuficiencias cardíacas) fueron registrados.

FEVI en fase crónica y predicción de ECVA posteriores

En los análisis univariados, los pacientes que experimentaron ECVA presentaron diferencias significativas en varias características clínicas (Tabla 1). Con respecto a los índices de RMC tanto a la semana como en el seguimiento, la aparición de ECVA se asoció con una FEVI más deprimida, un tamaño de infarto más grande y una OMV más extensa (Tabla 2).

Entre los estudios de RMC de primera semana y de seguimiento (> 3 meses), el tamaño de infarto experimento una disminución (19 [11-29] frente al 15 [8-24]% de la masa del VI) y la OMV prácticamente desapareció (0 [0-2] frente a 0 [0-0]% de la masa del VI), p-valor<0,001 para ambas comparaciones.

La FEVI mejoró (50 ± 11 frente a 53 ± 12%, p-valor<0,001) y se produjo el flujo de pacientes a categorías con FEVI más conservada. En la RMC de primera semana, 207 pacientes (20%) presentaron FEVI-r, 328 (32%) FEVI-rm y 501 (48%) FEVI-p. En la RMC de seguimiento, 144 pacientes (14%) mostraron FEVI-r, 247 (24%) FEVI-rm y 645 (62%) FEVI-p.

La incidencia de ECVA fue mayor (p-valor<0,001) sólo en pacientes con FEVI-r en la RMC de seguimiento (22%), en comparación con el 7% en aquellos con FEVI-rm y el 6% en aquellos con FEVI-p (Figura 2A). El riesgo de ECVA aumentó en paralelo con la disfunción de la FEVI (Figura 2B).

En un modelo jerárquico multivariable que incluía las primeras características basales (modelo 1) y luego los datos de RMC de primera semana y de seguimiento (modelos 2a y 2b), la FEVI en la RMC de seguimiento se asoció de forma independiente con la aparición de ECVA posteriores (p-valor< 0,001, Tabla 3).

Dinámica de la FEVI desde la primera semana hasta la RMC de seguimiento y predicción de ECVA posteriores

Basándonos en la dinámica de la FEVI, la tasa de ECVA fue muy baja en pacientes con -rm o FEVI-p sostenida (41/783, 5%; Grupo 4), intermedia en aquellos con mejoría de FEVI desde FEVI-r a -rm o FEVI-p (12/96, 13%; Grupo 3) y alta en pacientes con FEVI-r sostenida (22/100, 22%; Grupo 1) o empeoramiento de la FEVI de -rm o FEVI-p a FEVI-r (7/34, 21%; Grupo 2), p-valor≤0,001 para la tendencia (Figura 3).

La dinámica de la FEVI se probó en el modelo multivariable final (Tabla 3, Modelo 3). En este contexto, los predictores independientes de ECVA fueron la edad, la frecuencia cardíaca al ingreso, el TI en la RMC de seguimiento y la dinámica de la FEVI. En comparación con los Grupos 1-3 (con FEVI<40% en algún momento), el Grupo 4 (con FEVI sostenida ≥ 40%) se correlacionó de forma independiente con un menor riesgo de ECVA posteriores durante el seguimiento.

La adición de la dinámica de la FEVI en el modelo final (Modelo 3) mejoró significativamente la reclasificación del riesgo (NRI continuo: 0,282 [0,011-0,503], p-valor<0,05; e IDI: 0,019 [0-0,049], p-valor <0,05) en comparación con el modelo multivariable de primera semana (Modelo 2a, Tabla 3).

Análisis de Markov multiestado

La Figura 4 ilustra que las transiciones entre los diferentes estados de FEVI (1 = FEVI-r, 2 = FEVI-rm, 3 = FEVI-p) fueron con mayor frecuencia hacia estados con mayor FEVI. Pasar de -r a FEVI-rm (FEVI <40% a FEVI 40-49%) o mr- a FEVI-p (40-49% a FEVI ≥ 50%) fue más del doble de probable que las transiciones opuestas. Hubo 2.1 veces más transiciones del Estado 1 al Estado 2 que del Estado 2 al Estado 1, y 4.5 veces más transiciones del Estado 2 al Estado 3 que del Estado 3 al Estado 2.

Las transiciones observadas del Estado 1 al ECVA (Estado 4) fueron casi el doble que las del Estado 2 y 3: 15,3% vs. 6% y 6,7%, respectivamente (Figura 4).

La Tabla 4 compara las relaciones de intensidad de transición de los estados de FEVI a ECVA (Estado 4). Los pacientes del Estado 1 tenían 4,52 veces más probabilidades de llegar al Estado 4 que los del Estado 3. De manera similar, los pacientes del Estado 1 tenían 5,01 veces más probabilidades de pasar al Estado 4 que los del Estado 2. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las transiciones al estado 4 entre pacientes en el estado 2 (FEVI-rm) y el estado 3 (FEVI-p) donde la relación de intensidad de transición fue casi 1.

DISCUSIÓN

Presentamos un gran registro de IAMEST que evalúa el valor pronóstico de la evaluación secuencial de la FEVI derivada de la RMC. El principal hallazgo de nuestro estudio es que la FEVI-r (<40%) detectada en cualquier momento de evaluación se asocia con un riesgo mucho mayor de eventos posteriores. La evaluación secuencial revela que las transiciones hacia estados con mayor FEVI predominan claramente y que la dinámica de la FEVI puede ejercer un impacto importante en los resultados del paciente.

Actualmente, se recomienda una evaluación de riesgo temprana para identificar a los pacientes con mayor riesgo de ECVA que podrían beneficiarse más de un tratamiento médico óptimo y un seguimiento cercano (1). La FEVI derivada de la ecocardiografía es la piedra angular para la predicción del riesgo no invasivo en este contexto, y la detección de la FEVI deprimida poco después de un IAMEST se asocia fuertemente con la aparición de eventos posteriores (1,4,11,12). La RMC previa al alta puede proporcionar una medición más precisa de la FEVI (5,6) y otros parámetros de pronóstico como el tamaño de infarto y la OMV (3). Sin embargo, pueden producirse cruces significativos entre las categorías de FEVI cuando se comparan los valores previos al alta de la ecocardiografía y la RMC (13).

La reconsideración del riesgo en la fase crónica ha mostrado impacto en la toma de decisiones. Los pacientes con FEVI menos vigilada tienen menos probabilidades de ser tratados con medicamentos específicos basados en la evidencia y con desfibrilador automático implantable (14,15). Aún así, las tasas de reevaluación de la FEVI son relativamente bajas incluso en pacientes con FEVI-r inicial después de un IAMEST (16). La mayoría de estos estudios han utilizado la ecocardiografía como técnica de estratificación del riesgo y de toma de decisiones, mientras que la RMC se ha utilizado pocas veces para este propósito.

La RMC secuencial nos permitió identificar la dinámica de la FEVI y sus consecuencias. La mayoría de los pacientes (alrededor del 85%) presentaron FEVI no reducida en la fase crónica y mostraron un riesgo intermedio bajo de eventos posteriores. Los pacientes con FEVI-r en fase crónica representan el pequeño subconjunto (menos del 15% de todo el grupo) con mayor

riesgo. Las transiciones hacia estados con FEVI más alta fueron más del doble de probables que viceversa. Mientras que el 39% de los pacientes pasaron de las categorías de FEVI reducida a no reducida, solo el 10,8% cambió en la dirección opuesta (solo el 1,1% de la FEVI-p). Observados continuamente a lo largo del tiempo utilizando RMC secuencial, estos cambios confirman una fuerte tendencia hacia la recuperación sistólica espontánea en pacientes con IAMEST reperfundidos.

La evidencia consistente sugiere que los pacientes que experimentan remodelado inverso del VI y recuperación de la FEVI tienen un riesgo reducido de ECVA (16). Por otro lado, el efecto beneficioso de la recuperación espontánea del miocardio comprometido pero viable después de la reperfusión, o miocardio aturdido, se ha confirmado mediante ecocardiografía (4,8). El enfoque del modelo multiestado de Markov nos permitió superar las limitaciones de la medición estática de la FEVI y analizar la intensidad de transición de los estados de la FEVI hacia la ocurrencia de ECVA en cualquier momento de evaluación. Los pacientes con FEVI-r tenían más de 4 veces más probabilidades de alcanzar ECVA que aquellos con -rm y FEVI-p. Sin embargo, la intensidad de la transición a ECVA fue casi idéntica entre -rm y FEVI-p. Este análisis sugiere que la categorización de la FEVI en ≥40% (-p o -rm) y <40% (FEVI-r) permite una sencilla estratificación del riesgo de eventos posteriores a lo largo de todo el proceso de seguimiento del IAMEST (desde la fase de pre-alta hasta la fase crónica). También confirma los efectos beneficiosos de la recuperación sistólica, las consecuencias nocivas del deterioro de la FEVI y la necesidad de un seguimiento estrecho de los pacientes con IAMEST con FEVI-r.

La ecocardiografía es la primera opción indiscutible para la obtención de imágenes no invasivas y debe utilizarse en todos los pacientes con IAMEST. No obstante, la RMC proporciona la medición más precisa de la FEVI y sus cambios dinámicos (5,6). Se deben considerar una variedad de factores como la disponibilidad, la experiencia y el coste antes de que se pueda recomendar el uso generalizado de la RMC secuencial en pacientes con IAMEST. Es concebible que los pacientes con mayor riesgo, es decir, aquellos con FEVI deprimida poco después de un IAMEST, se beneficiarían más de la RMC secuencial para una estimación oportuna y precisa de las oscilaciones de la FEVI. Sin embargo, esta propuesta necesita una mayor validación y queda fuera del alcance del presente estudio.

Entre las limitaciones del estudio, se encuentra el sesgo derivado a su naturaleza observacional. Una evaluación centralizada de los estudios de RMC habría permitido una cuantificación más homogénea. Finalmente, la información sobre el tratamiento farmacológico y los cambios realizados durante el seguimiento podrían haber permitido conocer mejor su impacto en el pronóstico del paciente y la toma de decisiones clínicas.

En conclusión, los datos presentados corroboran aún más el papel fundamental de la evaluación de la FEVI mediante RMC secuencial para la estratificación del riesgo simple y dinámica en pacientes con IAMEST reperfundidos. La evaluación de la FEVI en cualquier momento durante el seguimiento distingue el pequeño subconjunto de pacientes con alto riesgo de eventos posteriores (aquellos con una FEVI<40%) de aquellos que generalmente muestran un curso benigno (pacientes con FEVI≥40%). La RMC secuencial revela que la tendencia de transición predominante en el tiempo es hacia la recuperación sistólica, lo que ejerce un efecto beneficioso. Sin embargo, la detección de una FEVI deprimida en la fase crónica se relaciona con malos resultados clínicos.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes.

Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro final y criterios de exclusión.

Abreviaturas. IAMEST = Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. ICP = Intervención coronaria percutánea. RMC = Resonancia magnética cardiovascular.

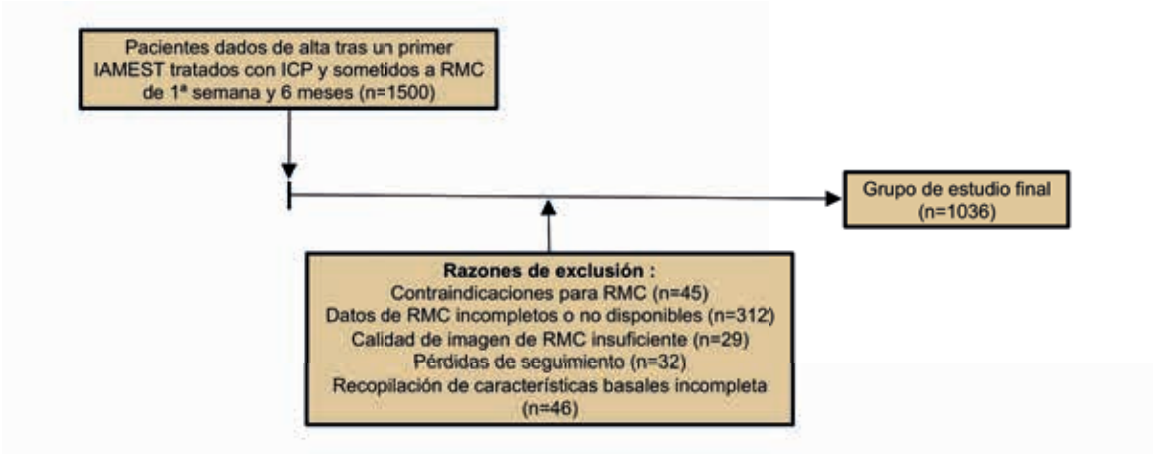


Figura 2. Riesgo de ECVA posteriores basado en el estado de la FEVI en la RMC de seguimiento (3-6 meses).

a) Curvas de supervivencia. La incidencia de ECVA fue mayor solo en pacientes con FEVI-r en fase crónica. b) La Hazard ratio para eventos posteriores (ajustado por las características basales, datos de RMC de la primera semana y 3-6 meses, ver modelo 2a en la Tabla 3) se relacionó de manera inversa con el estado de la FEVI en la RMC de seguimiento.

Abreviaturas. ECVA = Eventos cardiovasculares adversos. FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC = Intervalo de confianza. -r = Reducida. RMC = Resonancia magnética cardiovascular.

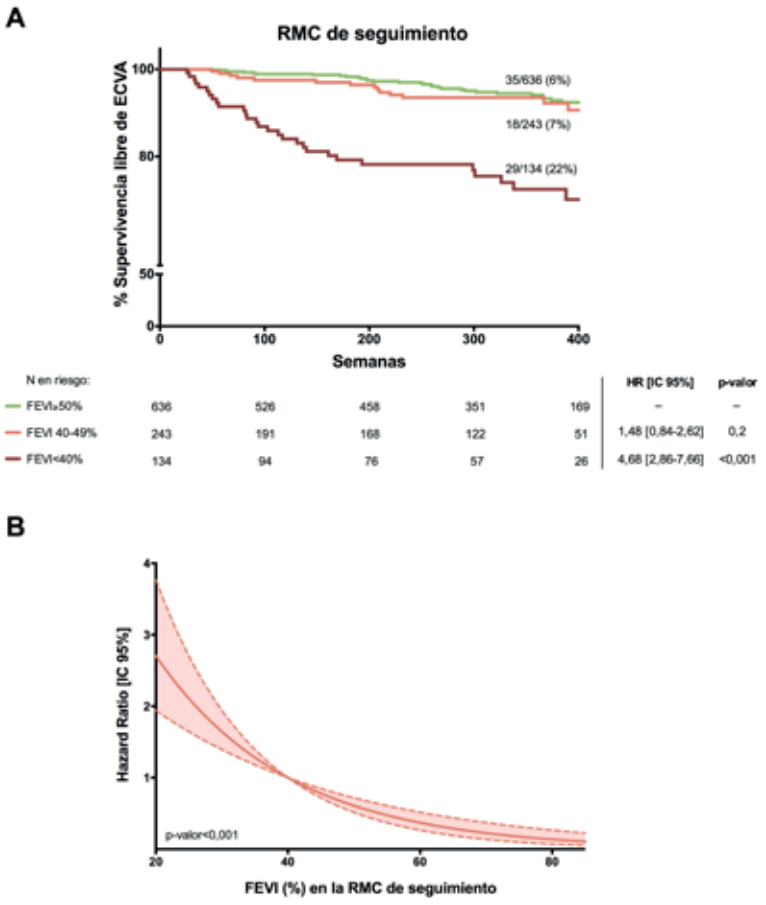
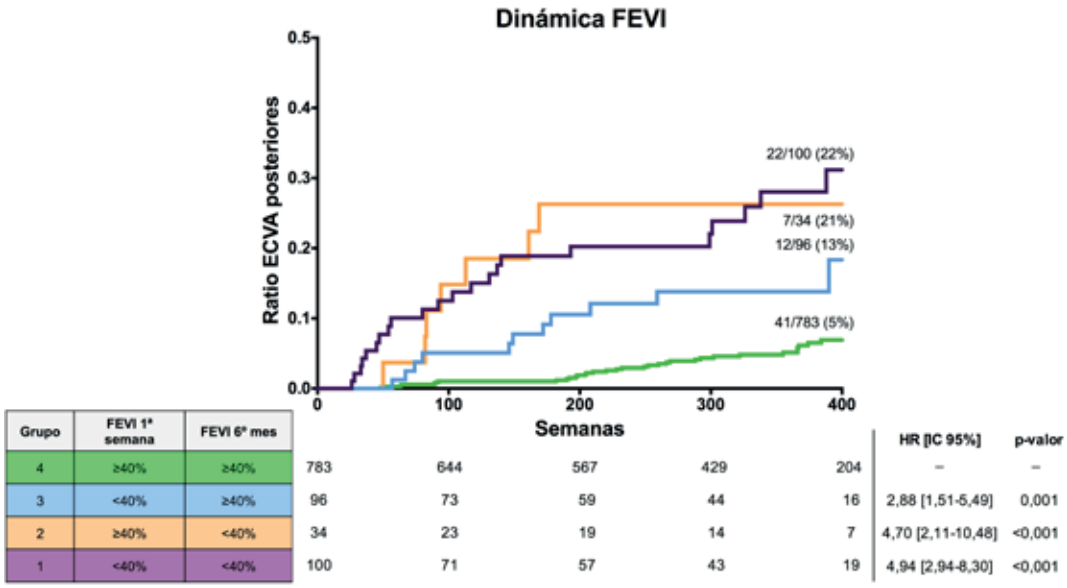


Figura 3. Riesgo de ECVA posteriores basado en la dinámica de la FEVI desde una semana hasta la RMC de seguimiento (3-6 meses).

La tasa de ECVA posteriores fue alta en los grupos 1 y 2 (22% y 21%, respectivamente), intermedia en el grupo 3 (13%) y baja en el grupo 4 (5%). Grupo 1: FEVI-r (<40%) a la semana y en el seguimiento (reducida a reducida). Grupo 2: FEVI -rm o -p (≥40%) a la semana y FEVI-r (<40%) en el seguimiento (no reducida a reducida). Grupo 3: FEVI-r (<40%) a la semana y -rm o FEVI-p (≥40%) en el seguimiento (reducida a no reducida). Grupo 4: FEVI -rm o -p (≥40%) a la semana y en el seguimiento (no reducida a no reducida).

Abreviaturas. ECVA = Eventos cardiovasculares adversos. FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HR=Hazard ratio. IC = Intervalo de confianza. -p = Preservada. -r = Reducida. -rm = Rango medio. RMC = Resonancia magnética cardiovascular.

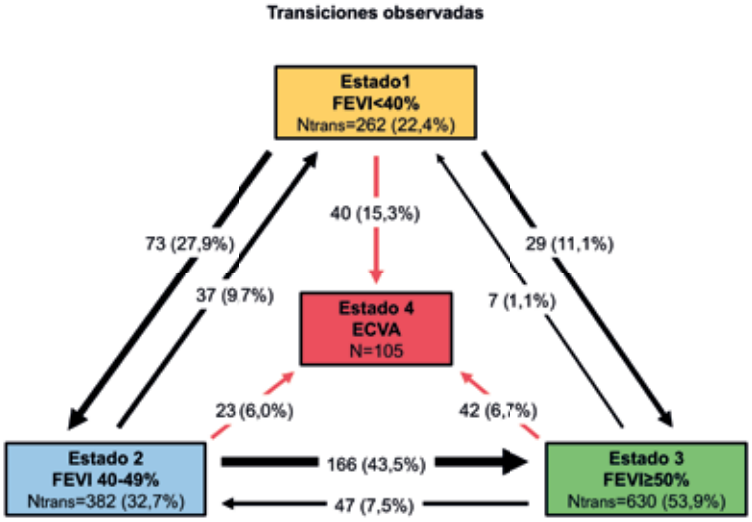


Grupo	FEVI 1ª semana	FEVI 6º mes					HR [IC 95%]	p-valor
4	≥40%	≥40%	783	644	567	429	204	–	–
3	<40%	≥40%	96	73	59	44	16	2,88 [1,51-5,49]	0,001
2	≥40%	<40%	34	23	19	14	7	4,70 [2,11-10,48]	<0,001
1	<40%	<40%	100	71	57	43	19	4,94 [2,94-8,30]	<0,001

Figura 4. Distribución de transiciones entre estados de FEVI.

Pasar del Estado 1 (FEVI-r) al Estado 2 (FEVI-rm) o del Estado 2 al Estado 3 (FEVI-p) fue más del doble de probable que la transición en la dirección opuesta. Las transiciones observadas del Estado 1 a ECVA (Estado 4) fueron casi el doble de frecuentes que las del Estado 2 o 3. Los Estados 2 o 3 mostraron una probabilidad casi idéntica de transición al Estado 4.

Abreviaturas. ECVA = Eventos cardiovasculares adversos. FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. -p = Preservada. -r = Reducida. -rm = Rango medio.



TABLAS

Tabla 1. Características basales de todo el registro y de los pacientes con y sin ECVA después de la RMC de seguimiento.

Características	Todos (n=1013)	ECVA (n=82)	No ECVA (n=931)	p-valor
Edad (años)	59±12	65±12	58±11	<0.001
Varón (%)	853 (84)	68 (83)	785 (84)	0.72
Diabetes (%)	187 (18)	19 (23)	168 (18)	0.27
Hipertensión (%)	457 (45)	45 (55)	412 (44)	0.07
Hipercolesterolemia (%)	439 (43)	33 (40)	406 (44)	0.51
Fumador (%)	652 (64)	44 (54)	608 (65)	0.03
Frecuencia cardiaca al ingreso (latidos por min)	76±18	84±22	75±18	0.001
Presión sitólica (mmHg)	130±30	135±33	129±29	0.12
Clase Killip (%)				0.02
1	865 (85)	63 (77)	802 (86)	
>1	148 (15)	19 (23)	129 (14)	
Tiempo hasta la reperfusión (min)	190 [136-300]	210 [148-304]	190 [135-300]	0.35
Masa máxima de creatina quinasa MB (ng/ml)	188 [88-301]	266 [101-424]	183 [87-292]	0.01
Infarto anterior (%)	515 (51)	52 (63)	463 (50)	0.02
Flujo TIMI antes ICP (%)				0.05
0	642 (63)	50 (61)	592 (64)	
1	70 (7)	2 (3)	68 (7)	
2	101 (10)	6 (7)	95 (10)	
3	200 (20)	24 (29)	176 (19)	
Flujo TIMI tras ICP (%)				0.48
0	16 (2)	2 (2)	14 (2)	
1	8 (1)	0 (0)	8 (1)	
2	76 (7)	8 (10)	68 (7)	
3	913 (90)	72 (88)	841 (90)	
Score GRACE	127±31	147±35	126±30	<0.001
Score TIMI	2 [1-4]	4 [3-5]	2 [1-4]	<0.001

Abreviaturas. ECVA = Eventos cardiovasculares adversos. GRACE=Global registry of acute coronary events. ICP = Intervención coronaria percutánea. RMC = Resonancia magnética cardiovascular. TIMI=Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tabla 2. Características de RMC de todo el registro y de los pacientes con y sin ECVA después de la RMC de seguimiento.

Características	Todos (n=1013)	ECVA (n=82)	No ECVA (n=931)	p-valor
Índices de RMC de la primera semana				
FEVI (%)	50±11	44±13	50±11	<0.001
Volumen telediastólico del VI (ml/m²)	81±21	83±27	80±20	0.41
Volumen telesistólico del VI (ml/m²)	42±18	48±23	41±17	0.008
Masa del VI (g/m²)	70±17	79±22	70±17	0.001
OMV (n de segmentos)	0 [0-2]	1 [0-3]	0 [0-2]	0.004
TI (% de la masa del VI)	19 [11-29]	27 [15-39]	18 [10-28]	<0.001
Índices de RMC en el seguimiento				
FEVI (%)	53±12	46±14	54±11	<0.001
Volumen telediastólico del VI (ml/m²)	83±24	89±33	82±23	0.06
Volumen telesistólico del VI (ml/m²)	40±20	51±29	39±19	0.001
Masa del VI (g/m²)	64±16	72±20	63±15	<0.001
OMV (n de segmentos)	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.53
TI (% de la masa del VI)	15 [8-24]	25 [12-36]	15 [8-22]	<0.001

Abreviaturas. ECVA = Eventos cardiovasculares adversos. FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. OMV = Obstrucción microvascular. RMC = Resonancia magnética cardiovascular. TI = Tamaño de infarto. VI = Ventrículo izquierdo.

Tabla 3. Predictores de ECVA tras la RMC de seguimiento: Análisis multivariado.

Características	Hazard Ratio [IC 95%]	p-valor
Modelo 1: Características Clínicas		
Edad (años)	1.05 [1.03-1.08]	<0.001
Hipertensión (%)	1.23 [0.74-2.03]	0.39
Fumador (%)	1.01 [0.61-1.67]	0.87
Frecuencia cardiaca al ingreso (latidos por min)	1.02 [1.009-1.03]	<0.001
Clase Killip (%)	1.40 [0.82-2.37]	0.16
Masa máxima de creatina quinasa MB (ng/ml)	1 [0.99-1.001]	0.12
Infarto anterior (%)	1.40 [0.83-2.30]	0.13

Flujo TIMI antes ICP (%)	1.01 [0.84-1.22]	0.94
Score GRACE	0.99 [0.98-1.01]	0.91
Score TIMI	1.15 [1.01-1.30]	0.03
Modelo 2a: Características Clínicas + RMC en primera semana		
Edad (años)	1.06 [1.03-1.09]	<0.001
Frecuencia cardiaca al ingreso (latidos por min)	1.02 [1.005-1.03]	0.005
Score TIMI	1.11 [0.98-1.26]	0.09
FEVI (%)	0.98 [0.95-0.99]	0.04
OMV (n de segmentos)	1.05 [0.92-1.19]	0.56
TI (% de la masa del VI)	1.02 [1.006-1.04]	0.008
Modelo 2b: Características Clínicas + RMC en la primera semana y en el seguimiento		
Edad (años)	1.07 [1.05-1.09]	<0.001
Frecuencia cardiaca al ingreso (latidos por min)	1.02 [1.009-1.03]	<0.001
FEVI en la RMC de primera semana (%)	1 [0.97-1.03]	0.92
TI en la RMC de primera semana (% de la masa del VI)	1.009 [0.98-1.04]	0.50
FEVI en la RMC de seguimiento (%)	0.97 [0.95-0.99]	0.003
OMV en la RMC de seguimiento (n de segmentos)	1.06 [0.83-1.34]	0.59
TI en la RMC de seguimiento (% de la masa del VI)	1.03 [1.004-1.05]	0.02
Modelo 3: Características Clínicas + RMC en la primera semana y en el seguimiento + Dinámica de la FEVI		
Edad (años)	1.07 [1.05-1.09]	<0.001
Frecuencia cardiaca al ingreso (latidos por min)	1.02 [1.007-1.03]	0.001
FEVI en la RMC de seguimiento (%)	0.99 [0.96-1.02]	0.46
TI en la RMC de seguimiento (% de la masa del VI)	1.02 [1.004-1.04]	0.02
Dinámica FEVI		0.004
Grupo 1	–	–
Grupo 2	0.76 [0.32-1.85]	0.55
Grupo 3	0.62 [0.29-1.32]	0.22
Grupo 4	0.31 [0.16-0.60]	0.001

Abreviaturas. ECVA = Eventos cardiovasculares adversos. FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GRACE = Global registry of acute coronary events. IC = Intervalo de confianza. ICP = Intervencion coronaria percutanea. OMV = Obstrucción microvascular. RMC = Resonancia magnética cardiovascular. TI = Tamaño de infarto. TIMI=Thrombolysis in Myocardial Infarction. VI = Ventrículo izquierdo.

El modelo 1 incluyó las 10 variables de referencia que mostraron una asociación (p-valor <0,1 en la Tabla 1) con la aparición de ECVA.

El modelo 2a incluyó las variables del modelo 1 asociadas de manera independiente con ECVA más los indices de RMC de primera semana (FEVI, OMV y TI).

El modelo 2b incluyó las variables del modelo 2a asociadas de forma independiente con la ocurrencia de ECVA más los índices de RMC de seguimiento (FEVI, OMV y TI).

El modelo 3 incluyó las variables del modelo 2b relacionadas independientemente con la ocurrencia de ECVA más la dinámica de la FEVI. Para la dinámica de la FEVI desde una semana hasta la RMC de seguimiento, el Grupo 1 ("reducido a reducido") se consideró como valor de referencia. El Grupo 2 («no reducido a reducido»), el Grupo 3 («reducido a no reducido») y el Grupo 4 («no reducido a no reducido») se compararon con el Grupo 1 con respecto al riesgo relativo de ECVA.

Las variables con excesiva colinealidad (tolerancia <0,20 y/o factor de inflación de la varianza> 5) se excluyeron de los modelos multivariables.

Tabla 4. Razones de transición de intensidad que indican la probabilidad de MACE. Análisis multiestado de Markov.

Transiciones hasta ECVA				
Ratios	RTI	Inferior [IC 95%]	Superior [IC 95%]	p-valor
1-4 to 3-4	4.52	2.42	8.44	<0.001
2-4 to 3-4	0.90	0.27	3.07	0.06
1-4 to 2-4	5.01	1.56	16.01	0.04

Abreviaturas. ECVA = Evento cardiovascular adverso. IC = Intervalo de confianza. RTI = Razón de transición de intensidad.

REFERENCIAS

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39:119–177.

2. Gho JMIH, Postema PG, Conijn M, et al. Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors. Open Hear 2017; 4:e000551.

3. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1747–1752.

4. Kim D-H, Park C-B, Jin E-S, et al. Predictors of decreased left ventricular function subsequent to follow-up echocardiography after percutaneous coronary intervention following acute ST-elevation myocardial infarction. Exp Ther Med 2018; 15:4089–4096.

5. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: recent advances, controversies, and future directions. Circulation 2018; 137:1949–1964.

6. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 2002; 90:29–34.

7. Legallois D, Hodzic A, Alexandre J, et al. Definition of left ventricular remodelling following ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of cardiac magnetic resonance studies in the past decade. Heart Fail Rev 2020.

8. Wu WY, Biery DW, Singh A, et al. Recovery of left ventricular systolic function and clinical outcomes in young adults with myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2020; 75:2804–2815.

9. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002; 105:539–542.

10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37:2129–2200.

11. Sutton NR, Li S, Thomas L, et al. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: Findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database. Am Heart J 2016; 178:65–73.

12. Ng VG, Lansky AJ, Meller S, et al. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. Eur Hear journal Acute Cardiovasc care 2014; 3:67–77.

13. Marcos-Garces V, Gavara J, Lopez-Lereu MP, et al. Ejection fraction by echocardiography for a selective use of magnetic resonance after infarction. Circ Cardiovasc Imaging 2020; 13:e011491.

14. Miller AL, Dib C, Li L, et al. Left ventricular ejection fraction assessment among patients with acute myocardial infarction and its association with hospital quality of care and evidence-based therapy use. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5:662–671.

15. Pokorney SD, Miller AL, Chen AY, et al. Reassessment of cardiac function and implantable cardioverter-defibrillator use among medicare patients with low ejection fraction after myocardial infarction. Circulation 2017; 135:38–47.

16. Chew DS, Wilton SB, Kavanagh K, Southern DA, Tan-Mesiatowsky LE, Exner D V. Left ventricular ejection fraction reassessment post-myocardial infarction: current clinical practice and determinants of adverse remodeling. Am Heart J 2018; 198:91–96.

08 Comunicaciones

Pérdida de viabilidad y permeabilidad endotelial inducida por el suero de pacientes con infarto agudo de miocario

César Rios-Navarro[1], Jose Gavara[1], Elena de Dios[1], Nerea Perez-Sole[1], Amparo Ruiz-Sauri[1,2], Francisco J. Chorro[1,2,3,4], Vicente Bodi[1,2,3,4]

[1] Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia, España.
[2] Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia, España.
[3] Servicio de Cardiología. Hospital Clinico Universitario. Valencia, España.
[4] Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)-CV. Madrid, España.

[#] Autor de correspondencia: Dr. Vicente Bodi. Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, INCLIVA. Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia. Teléfono: +34 961973523. E-mail: vicente.bodi@uv.es.

RESUMEN

Objetivos: Tras un infarto agudo de miocardio (IAM), se produce un daño importante en la circulación coronaria. La monocapa de células endoteliales juega un papel fundamental en regular la difusión de oxígeno y nutrientes al miocardio así como en controlar la activación plaquetaria, la migración leucocitaria y la coagulación. Por ello, en el presente estudio nos propusimos evaluar in vitro el daño que sufren las células endoteliales coronarias debido al suero de pacientes con un IAM.

Métodos: Se reclutaron 10 pacientes control y 40 pacientes con un primer IAM con elevación del segmento ST, los cuales fueron sometidos a angioplastia primaria. Se aisló una muestra de suero a las 24h post-reperfusión. Asimismo a estos pacientes se les realizó un estudio de resonancia magnética 1 semana post-IAM. Células humanas endoteliales de arteria coronaria fueron tratadas con suero de pacientes con IAM y controles durante 24 horas y se evaluó in vitro: 1) el grado de apoptosis y necrosis mediante citometría de flujo así como su asociación con el daño estructural que presentaban los pacientes en los estudios de imagen, 2) la morfología y organización de las células mediante microscopia de contraste de fases y 3) el aumento en la permeabilidad endotelial.

Resultados: En comparación con controles, el suero de pacientes con IAM indujo un mayor grado de apoptosis (p=0,009) y necrosis (p=0,02). Asimismo, los pacientes cuyo suero inducía in vitro más necrosis sobre las células endoteliales presentaban un mayor tamaño de infarto (p=0,03) y obstrucción microvascular (p=0,06), ambos índices evaluados mediante resonancia magnética. Además, en un estudio in vitro de permeabilidad endotelial, se determinó que las células tratadas con suero de pacientes con IAM tenían un mayor grado permeabilidad que las tratadas con suero de controles (p=0,002). Por último, cuando se observó la disposición de estas células por microscopía, se detectó una mayor distancia intercelular.

Conclusiones: El suero de pacientes con IAM induce in vitro apoptosis y necrosis sobre células endoteliales de arteria coronaria, siendo este último fenómeno mayor en aquellos pacientes con mayor daño estructural. Además, el suero de pacientes con IAM también provoca cambios morfológicos en la monocapa endotelial y, como consecuencia, una mayor permeabilidad endotelial.

PALABRAS CLAVE

Infarto de miocardio. Célula endotelial. Viabilidad celular.

ABREVIATURAS

HCAEC: células endoteliales arteriales coronarias humanas
IAM: infarto agudo de miocardio
IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
OMV: obstrucción microvascular
RMC: resonancia magnética cardiaca

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio (IAM) se produce por una oclusión trombótica de una arteria coronaria y el tratamiento indicado consiste en la reperfusión precoz de la arteria epicárdica ocluida, idealmente mediante procedimientos mecánicos, como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (1,2). A pesar del restablecimiento del flujo coronario, en más del 30-50% de los casos se siguen produciendo infartos muy extensos y obstrucción microvascular (OMV), que consiste en un daño severo a nivel de la microcirculación que impide la llegada de flujo sanguíneo a los cardiomiocitos (4,5). Es por otra parte conocido que, en ocasiones, la reperfusión del miocardio infartado incrementa el daño causado por la propia isquemia, lo que se conoce como "daño por isquemia-reperfusión" (6).

El endotelio es una monocapa continua de células localizada en la superficie luminal de los vasos sanguíneos y que separa la sangre del tejido subendotelial. Es una barrera metabólicamente activa que interacciona con otras células y factores humorales regulando el tono vascular, la permeabilidad, la angiogénesis, el tráfico leucocitario y la agregación plaquetaria (7). En el escenario de un IAM, la falta de nutrientes y de oxígeno durante la isquemia y la posterior reperfusión pueden provocar un daño irreversible en estas células (8,9).

Es por ello, que en este estudio nos hemos propuesto estudiar in vitro el efecto que ejerce el suero aislado de pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMEST) tras la reperfusion coronaria sobre la viabilidad de las células endoteliales así como analizar los cambios en cuanto a la permeabilidad y organización de la barrera endotelial.

MÉTODOS

Grupo de estudio

El protocolo de estudio cumple con las directrices de la Declaración de Helsinki de 1975. Todos los pacientes participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Incluimos prospectivamente 54 pacientes consecutivos ingresados en un hospital universitario por un primer IAMEST entre 2015 y 2017 tratados con terapia de reperfusión y sometidos a una resonancia magnética cardiaca (RMC) previa al alta. Los criterios de inclusión fueron un curso clínico estable durante el ingreso y sin contraindicación para la realización de la RMC.

Se excluyeron 14 pacientes por los siguientes motivos: muerte (n=4), reinfarto (n=2), inestabilidad clínica severa que excluye la realización de una RMC (n=6) y claustrofobia (n=2). El grupo de estudio final comprendió 40 pacientes.

Asimismo, se incluyó un grupo de control emparejado por edad y sexo con el grupo del estudio, formado por 10 pacientes en quienes se descartó la presencia de cualquier enfermedad cardiaca mediante una anamnesis, una exploración física y un estudio ecocardiográfico exhaustivos realizados por un cardiólogo clínico.

Extracción de muestras de sangre

Se aisló una muestra de sangre a las 24h de la reperfusión, que fue centrifugada a 2500rpm durante 15 min. Posteriormente, el suero fue guardado a -80ºC hasta la realización de los posteriores análisis.

RMC

En fase aguda (72± días post-IAM), se les realizó un estudio de RMC (escáner 1,5-T, Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania) de acuerdo con nuestro protocolo de laboratorio (9,10). Todas las imágenes fueron adquiridas por bobina de superficie, durante apneas respiratorias y sincronizadas con el electrocardiograma.

Se adquirieron imágenes de cine de 2, 3 y 4 cámaras y ejes cortos cada 1 cm, usando secuencias steady state free precission (tiempo de repetición / tiempo de eco: 3,2 / 1,6 ms; ángulo de inclinación: 61°; matriz: 256 × 128; grosor del corte; 6 mm; resolución temporal; 26 ms). Tras administrar como agente contraste el ácido gadolinio-dietilentriaminopentaacético (Magnograf, Juste S.A.Q.F., España) a 0,1 mmol/kg, con una velocidad de flujo de 3 ml/s, se adquirieron las imágenes de captación tardía de gadolinio al menos 10 min tras la inyección del contraste utilizando una secuencia steady state free precission (tiempo de repetición / tiempo de eco: 2,5 / 1,1 ms; ángulo de inclinación: 50°; matriz: 195 × 192; grosor del corte: 6 mm) y ajustando el tiempo de inversión para anular la señal miocárdica (9,10).

Análisis de los datos de la RMC

Los estudios de RMC fueron cuantificados por dos cardiólogos expertos en RMC, utilizando el software QMASS MR 6.1.5 (Medis, Leiden, Países Bajos). Se aplicó el modelo de 17 segmentos.

Los volúmenes telediastólico y telesistólico indexados por la superficie corporal (ml/m^2), la fracción de eyección (%) y la masa del ventrículo izquierdo indexada por la superficie corporal (g/m^2) se determinaron a partir del trazado manual del borde endocárdico de las imágenes de cine en eje corto (9,10).

Se definió la existencia de realce tardío (como indicio de necrosis) si la intensidad de la señal en las imágenes de realce tardío era > 2 desviaciones estándar respecto a una zona remota no infartada en el mismo corte. El tamaño del infarto se definió como el porcentaje de la masa de ventrículo izquierdo que mostraba realce tardío. Se determinó el número de segmentos que mostraban necrosis transmural (>50% del grosor de la pared). La existencia de obstrucción microvascular (OMV) en las secuencias de realce tardío se definió como un defecto de captación de contraste en el centro de un segmento rodeado por tejido que mostrara realce tardío. Se determinó el número de segmentos que mostraba OMV (9,10).

Cultivo de células endoteliales arteriales coronarias humanas (HCAEC)

Las HCAEC (Lonza, Bruselas, Bélgica) se crecieron en una atmósfera humidificada a 37ºC y 5% de dióxido de carbono empleando *el endothelial growth medium-2* (EGM-2; Lonza, Bruselas, Bélgica) suplementado con 10% de suero fetal bovino. Se utilizaron las células con un número de pase menor de 5.

Determinación de la viabilidad, apoptosis y necrosis

La dinámica de la viabilidad de las HCAEC, la apoptosis y la necrosis se evaluó con un ensayo de cultivo celular ex vivo. En resumen, en células HCAEC en cultivo con una confluencia del %80, el medio de cultivo se reemplazó por un medio modificado que consistía en EGM2-sin suero fetal bovino. A continuación, se añadió a los cultivos el %10 del suero de controles o de pacientes con IAMEST extraído a las 24h de la reperfusión y se incubó durante 24h. Después de la incubación, las células se tiñeron inmediatamente de forma doble para la unión de FITC-anexina-V y yoduro de propidio utilizando el kit de detección de apoptosis (Immunostep, Salamanca, España) (8).

Se utilizó un análisis de citometría de flujo para determinar la viabilidad, apoptosis y necrosis por selectividad dual con anexina-V y yoduro de propidio. La anexina-V permite la detección de células apoptóticas, mientras que el yoduro de propidio tiñe las células muertas y permite discriminar las células necróticas de las viables. Los porcentajes de células viables, células apoptóticas y células necróticas se determinaron utilizando un citómetro de flujo. Y se adquirió un mínimo de 10.000 eventos.

Determinación de la permeabilidad endotelial y morfología celular

La permeabilidad de las células endoteliales se evaluó utilizando un kit comercial (Merck Millipore, refence #ECM644). Brevemente, las células HCAEC se crecieron en un inserto acoplado a una placa de 24 pocillos. Cuando las células estaban en una confluencia del 80%, el medio de cultivo se reemplazó por un medio modificado que consistía en EGM-2 sin suero fetal bovino. A continuación, se añadió a los cultivos el 10% del suero de controles o de pacientes con IAMEST extraído a las 24h de la reperfusión y se incubó durante 24h. Posteriormente, se administró en la parte superior del inserto una solución de dextrano-FITC y se dejó incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente y oscuridad. A continuación, se midió mediante un espectrofotómetro la fluorescencia que había en la parte inferior del pocillo. Una mayor cantidad de fluorescencia en la parte inferior del pocillo indicaría una mayor migración de dextrano y, por ende, una mayor permeabilidad endotelial.

Una vez se terminó el protocolo para determinar el grado de permeabilidad endotelial, la monocapa de células endoteliales del inserto se tiñó con azul de tolouidina durante 20 minutos en oscuridad y se lavó con suero. Posteriormente se realizaron 5 fotografías de cada pocillo mediante un microscopio óptico y las imágenes fueron cuantificadas mediante el software Image ProPlus 7.0. Para cada una de las imágenes se determinó el área ocupada por células.

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos continuos con distribución normal se expresan como media±desviación estándar de la media y se compararon utilizando la aprueba de la t de Student para datos no emparejados. Se consideró que había significación estadística con valores bilaterales de $p<0,05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con SPSS 19.0.

RESULTADOS

El suero de pacientes con IAMEST induce apoptosis y necrosis en las células endoteliales in vitro

En la Tabla 1 se muestran las características basales y de RMC de la cohorte de estudio. La población tiene una edad media de 58±13 años y el 75% son varones. Las células endoteliales tratadas con suero de pacientes con IAMEST aislado a las 24h de la reperfusion mostraron una mayor pérdida de viabilidad celular en comparación con las incubadas con suero de pacientes control. Esta reducción se debía a un aumento tanto en la apoptosis como la necrosis, siendo mayor en las células tratadas con suero de pacientes con IAMEST que en las incubadas con el suero de pacientes control (p=0.01 y p=0.02, respectivamente) (Figura 1A y 1B, respectivamente).

A continuación, nos propusimos conocer la asociación entre la apoptosis y la necrosis de células endoteliales inducida in vitro por el suero de pacientes con IAMEST y el grado de daño estructural evaluado mediante RMC en fase aguda (tamaño de infarto y OMV). Los pacientes cuyo suero inducía in vitro más necrosis sobre las células endoteliales presentaban un mayor tamaño de infarto (p=0,03; Figura 2A) y obstrucción microvascular (p=0,06; Figura 2B). En cambio, no se observó ninguna asociación entre los principales índices de daño estructural cardiaco evaluados con RMC y el grado de apoptosis inducido por el suero in vitro.

El suero de pacientes con IAMEST induce un incremento de la permeabilidad endotelial in vitro probablemente causado por mayores espacios intercelulares

En un estudio in vitro de permeabilidad endotelial, se determinó que las células tratadas con suero de pacientes con IAMEST tenían un mayor grado permeabilidad que las tratadas con suero de controles (p=0,002; Figura 3A). A continuación se evaluó mediante morfometría la estructura de la monocapa endotelial y se detectó que existía una mayor distancia intercelular entre las células endoteliales después de haberlas tratado con suero de pacientes IAMEST en relación a las tratadas con suero control (p<0,05, Figura 3B).

DISCUSIÓN

En este artículo se demuestra que el suero aislado después de la reperfusión coronaria en pacientes con IAMEST tiene un efecto deletéreo sobre las células endoteliales in vitro al inducir su apoptosis y necrosis. Además, los pacientes cuyo suero ejerce un mayor grado de necrosis in vitro sobre las células endoteliales presentan una peor estructura cardiaca: mayor tamaño de infarto y OMV. Por último, el suero aislado de pacientes con IAMEST produce un aumento de la permeabilidad de la monocapa endotelial in vitro, probablemente causado por la aparición de mayores espacios intercelulares.

El endotelio juega un papel fundamental tanto en la fisiopatología como en la posterior recuperación del tejido miocárdico tras un IAM y en el pronóstico de los pacientes. El endotelio es una monocapa continua de células localizada en la superficie luminal de los vasos sanguíneos y que separa la sangre del tejido subendotelial. Es una barrera metabólicamente activa que interacciona con otras células y factores humorales regulando el tono vascular, la permeabilidad, la angiogénesis, el tráfico leucocitario y la agregación plaquetaria (6,7). En el escenario de un IAM, la falta de nutrientes y de oxígeno durante la isquemia pueden provocar un daño celular irreversible, pudiendo activar vías apoptóticas (8). Además, también se va a producir un entorno pro-inflamatorio en el tejido miocárdico que conduce a la activación del endotelio

permitiendo así la adhesión y migración de leucocitos al tejido infartado. Sin embargo, una desregulación severa en la integridad y viabilidad endotelial provocará una extravasación masiva de leucocitos así como mayor hemorragia y edema en el tejido cardiaco, aumentando el daño estructural y funcional (11). Por consiguiente, resulta de gran importancia un mejor conocimiento del papel que ejerce el endotelio en la patogenia del IAM.

En el marco de este estudio se demuestra que, no solo el daño por isquemia-reperfusión que tiene lugar tras un IAM, sino el propio suero aislado de pacientes con IAMEST es capaz de inducir la pérdida de viabilidad en las células endoteliales como resultado de la apoptosis y necrosis de las mismas. A pesar de que el grado de apoptosis sobre las células endoteliales no ha sido muy estudiado in vivo, existen estudios que demuestran que durante la isquemia y posterior reperfusión coronaria, hay una pérdida masiva de microvasos en el miocardio (7,12,13). En base a los resultados presentados en este trabajo, la pérdida de viabilidad inducida por el propio suero podría ser uno de los responsables de esta caída en la densidad microvascular.

La RMC es la técnica de imagen no invasiva de referencia para evaluar la función sistólica, los volúmenes ventriculares globales y la fracción de eyección. También permite una evaluación precisa del tamaño del infarto y la OMV en secuencias de realce tardío de gadolineo (9,10). En consecuencia, en el presente estudio, utilizamos la RMC para analizar la asociación entre la pérdida de viabilidad en las células endoteliales y las consecuencias estructurales tras un IAMEST evaluadas mediante RMC en fase aguda. En base a nuestros resultados, aquellos pacientes cuyo suero inducía un mayor grado de necrosis sobre las células endoteliales presentaban una afectación estructural más acusada: un tamaño de infarto y OMV más extensos. En cambio, no existía asociación con el grado de apoptosis.

El endotelio actúa como una barrera metabólicamente activa que, entre otras funciones, regula la extravasación de líquido y células desde el torrente sanguíneo al tejido. En el caso del IAM, el daño en la monocapa endotelial puede favorecer la aparición de edema y hemorragia en el miocardio . Por ello, en este estudio también nos propusimos evaluar el efecto que ejerce el suero aislado tras la reperfusión en pacientes con IAMEST sobre la permeabilidad endotelial. En un modelo in vitro, se observó que el suero de pacientes con IAMEST induce un mayor grado de permeabilidad endotelial que cuando estas células fueron tratadas con suero de pacientes control. Asimismo, cuando se analizó la estructura microscópica se detectó que, las células endoteliales tratadas con suero de pacientes IAMEST tenían una mayor separación intercelular, que, en última instancia, podría explicar la mayor permeabilidad endotelial observada en este modelo in vitro.

Con todo ello, resulta necesario continuar explorando el papel que ejerce el suero de pacientes con IAMEST sobre las células endoteliales y la posterior aparición de un mayor daño estructural y funcional cardiaca, así como potenciales terapias para prevenir y favorecer la reparación del daño sobre este tipo celular.

CONCLUSIONES

El suero de pacientes con IAMEST induce in vitro apoptosis y necrosis sobre células endoteliales de arteria coronaria, siendo la necrosis mayor en aquellos pacientes que presentan un tamaño de infarto y OMV más extensos. Asimismo, el suero de pacientes con IAMEST induce un incremento en la permeabilidad endotelial in vitro que puede ser causada por la presencia de mayores espacios intercelulares en la monocapa endotelial. En base a estos resultados, resulta de gran interés continuar estudiando el daño a nivel endotelial y buscar terapias que ayuden a preservar la estructura de la monocapa de células endoteliales.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

Figura 1. Porcentajes de apoptosis (A) y necrosis (B) de células endoteliales determinada por citometría de flujo, cuando las células fueron incubadas con suero de control o suero de paciente con infarto agudo de miocardio a las 24h de la reperfusión. Los datos se expresan como media ± desviación estandar.

Abreviaturas: EC=células endoteliales. STEMI=infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

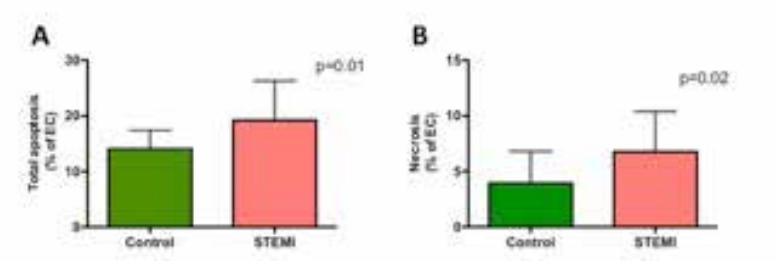


Figura 2. Asociación entre el grado de necrosis inducido por el suero de pacientes con infarto agudo de miocardio sobre las EC y el tamaño de infarto (A) y la obstrucción microvascular (B). Las células fueron tratadas con suero de pacientes con infarto de miocardio a las 24h de la reperfusión y se cuantificó la necrosis de EC por citometría de flujo. Los pacientes fueron dicotomizados según el grado de extensión de la necrosis y se observó si existían diferencias en cuanto al tamaño de infarto (A) y la obstrucción microvascular (B). Los datos se expresan como media ± desviación estandar.

Abreviaturas: EC=células endoteliales. STEMI=infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

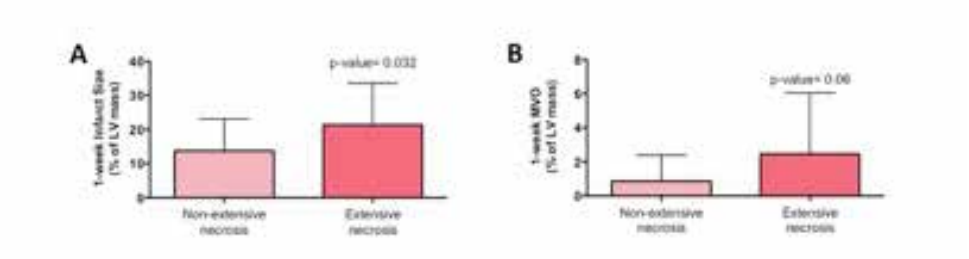
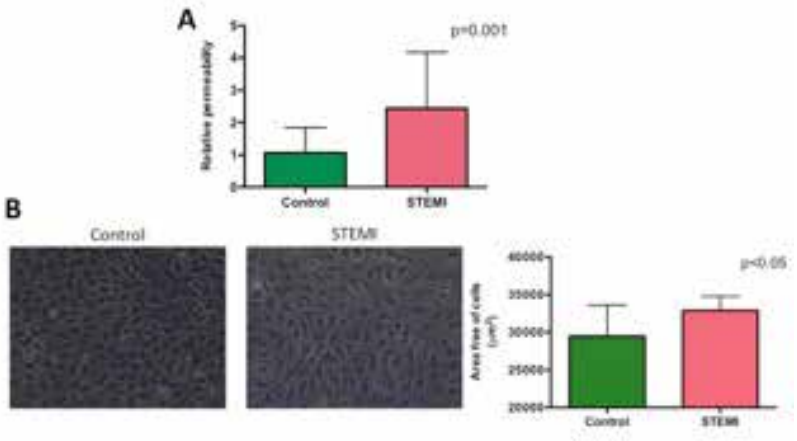


Figure 3. Grado de permeabilidad endotelial (A) y distancia intercelular (B) de las células endoteliales al ser tratadas con suero de control o suero de pacientes con infarto agudo de miocardio aislado a las 24h de la reperfusión. Los datos se expresan como media ± desviación estandar.

Abreviaturas: EC=células endoteliales. STEMI=infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.



TABLAS

Tabla 1. Características basales, recuento de eosinófilos y parámetros derivados de la resonancia magnética cardiaca (RMC) del grupo final de estudio.

	Total (n=40)
Características basales	
Edad (año)	58±13
Varón, n (%)	30 (75)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (15)
Hipertensión, n (%)	20 (50)
Hipercolesterolemia, n (%)	16 (40)
Fumador, n (%)	26 (65)
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	75±14
Presión sistólica (mmHg)	136±31
Clase Killip≥2	6 (15)
Grace Risk Score	126±34
Timi Risk Score	2,5±1,9
Tiempo de reperfusión (min)	308±221
Infarto anterior, n (%)	25 (63)
Datos de RMC	
Fracción eyección del VI, %	54±10
Volumen telediastólico del VI (ml/m²)	77±17
Volumen telesistólico del VI (ml/m²)	36±12
Masa del VI (g/m²)	75±15
Tamaño de infarto (% of VI mass)	17±11
Edema (% of VI mass)	27±14
OMV (% of VI mass)	0 [0-1,9]

Abreviaturas: OMV: obstrucción microvascular; RMC: resonancia magnética cardíaca; TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction; VI: ventrículo izquierdo.

REFERENCIAS

1. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. J Am Coll Cardiol. 2015;65(14):1454-1471.

2. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2016;37(13):1024-1033.

3. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(9):930-939.

4. Niccoli G, et al. J Am Coll Cardiol. 2009;54:281-92.

5. Caccioppo A, Franchin L, Grosso A, Angelini F, D'Ascenzo F, Brizzi MF. Ischemia Reperfusion Injury: Mechanisms of Damage/Protection and Novel Strategies for Cardiac Recovery/Regeneration. Int J Mol Sci. 2019;20(20):5024.

6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285-1295.7.

7. Hollander MR, de Waard GA, Konijnenberg LS, et al. Dissecting the Effects of Ischemia and Reperfusion on the Coronary Microcirculation in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction [published correction appears in PLoS One. 2016 Nov 15;11(11):e0166809]. PLoS One. 2016;11(7):e0157233.

8. Forteza MJ, Novella S, Trapero I, et al. Dynamics of serum-induced endothelial cell apoptosis in patients with myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2014;44(1):46-53.

9. Marcos-Garces V, Gavara J, Lopez-Lereu MP, et al. Ejection Fraction by Echocardiography for a Selective Use of Magnetic Resonance After Infarction. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(12):e011491.

10. Gavara J, Marcos-Garces V, Lopez-Lereu MP, et al. Magnetic Resonance Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction at Any Time Post-Infarction for Prediction of Subsequent Events in a Large Multicenter STEMI Registry. J Magn Reson Imaging. 2021;10.1002/jmri.27789.

11. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood. 2019;133(9):906-918.

12. Ríos-Navarro C, Hueso L, Miñana G, et al. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1A. Rev Esp Cardiol. 2018;71(6):440-449.

13. Yajima S, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Microvascular Dysfunction Related to Progressive Left Ventricular Remodeling due to Chronic Occlusion of the Left Anterior Descending Artery in an Adult Porcine Heart. Int Heart J. 2019;60(3):715-727.