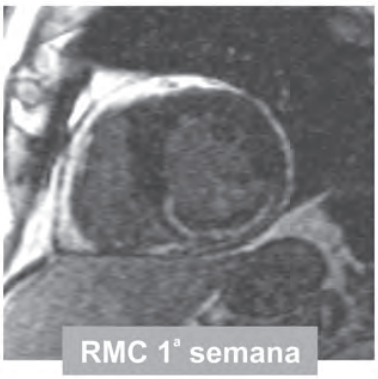
Latido

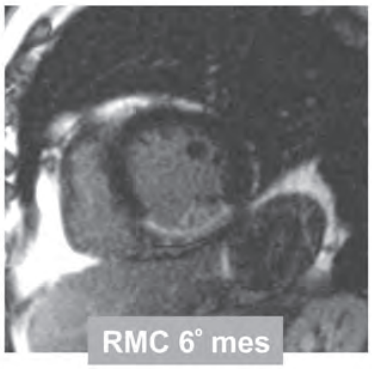
PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

EDITOR: J. COSÍN SALES

www.svcardio.org

Sumario





COMUNICACIONES SELECCIONADAS

Rendimiento diagnóstico de la autopsia molecular en pacientes con muerte súbita cardiaca y corazón estructuralmente normal.
Domingo D., Nunn L., Molina P., Syrris P., Firman E., Lambiase P., Climent V., García A., Salvador A., Zorio E. 57

Efecto del postcondicionamiento isquémico en la obstrucción microvascular en el infarto de miocardio reperfundido. Resultados de un estudio randomizado en pacientes y un modelo porcino experimental.
Martínez J., Ruiz J.M., Núñez J., Feliu E., Sanchis J., Miñana G., Mainar V., Chorro F.J., Bodí V. 68

¿Mejora la estratificación pronóstica la realización de una resonancia magnética cardiológica 6 meses tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST?.
Valero E., Bonanad C., Monmeneu J.V., López -Lereu M.P., Sanchís J., Núñez J., Chorro F.J., Bodí V. 75

Adiponectina renal como nuevo biomarcador de la enfermedad renal crónica en pacientes anticoagulados estables con fibrilación auricular.
Orenes E., Marín F., Fernández H., Manzano S., Vilchez J.A., Gallego P., Valdés M., Vicente V., Roldán V., Lip G.Y.H. 84

Valor pronóstico de dos polimorfismos en genes no sarcoméricos para el desarrollo de fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.
Orenes E., Hernández D., Romero A.I., Caballero L., Martínez M., García-Honrubia A., Andreu J.M., Climent V., Valdés M., Marín F. 89

Cumplimentación de objetivos el Código infarto en un servicio de urgencias hospitalarias un año tras su implantación en la Comunidad Valenciana.
López M.L., Sánchez L., Juan M.A., Arcos B., Salvador B., Valero A. 94

CASOS CLÍNICOS

Ranolazina en la angina microvascular. Nueva herramienta. terapéutica.
Castilla E., Kokhtyakb O., González F. 102

TESIS DOCTORAL

Efecto de frecuencias cardiacas supra-disiológicas en el miocardio sometido a isquemias de distinta duración.
Diez Gil J.L. 105

Latido

Publicación oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología
Av. de la Plata 20, 46013 VALENCIA

Editor
JUAN COSÍN SALES

Comite de Redacción
ALEJANDRO BELLVER NAVARRO
PILAR CARRILLO SÁEZ
VICENTE CLIMENT PAYÁ
ERNESTO DALLÍ PEYDRÓ
JOSÉ LUÍS DIEZ GIL
LORENZO FACILA RUBIO
AMPARO HERNÁNDIZ
ALICIA MACEIRA GONZÁLEZ
JULIO NÚÑEZ VILLOTA
JOAQUÍN OSCA ASENSI
JOSÉ LEANDRO PÉREZ BOSCÁ
ESTHER ZORIO GRIMA

Volumen 15 · número 2 · Enero - Junio 2014

Se distribuye a los miembros de la SVC.
Secretaría Técnica: Auren, S.L.
Avda. Constitución, 162 - 46009 VALENCIA
Tel. 963 66 40 50 - Fax 963 65 31 31
E-mail: abru@vlc.auren.es

Correspondencia con el editor
Apartado correos 1.161 - 46080 VALENCIA

Copyright 1989, Sociedad Valenciana Cardiología.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como soporte válido Ref. SVR nº 495.

Composición e impresión:
INDUSTRIA GRAFICA VALENCIANA, S.L.
Puebla de Farnals 60, 46022 VALENCIA - Tel 963 30 78 57

Nº Depósito legal V-101-1986
ISSN: 0214-3682

JUNTA DIRECTIVA DE LA S.V.C.

Presidente:
JUAN GABRIEL MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Presidente electo:
RAFAEL PAYÁ SERRANO

Vicepresidentes:
MIRIAM SALIM MARTÍNEZ (V)
ALEJANDRO CORTELL FUSTER (CS)

Secretario:
JOAQUÍN OSCA ASENSI

Secretario electo:
ENRIQUE PERIS DOMINGO

Tesorero:
JUAN MIGUEL RUIZ NODAR

Vocales:
FRANCISCO GONZÁLEZ LLOPIS (A)
CARLOS SORIANO NAVARRO (CS)
JOAQUÍN MARTÍN PASTOR (V)

Editor:
JUAN COSÍN SALES

Responsable Página Web:
LORENZO FACILA RUBIO

INSVACOR:
ANTONIO SALVADOR SANZ

RESPONSABLES DE LAS SECCIONES CIENTÍFICAS

ESTIMULACIÓN CARDIACA Y ARRÍTMIAS

Presidente: Ángel Ferrero de Loma-Osorio
Secretario: Óscar Cano Pérez

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Presidenta: Miriam Sandín Rollán
Secretaria: Clara Oliver Navarrete

PREVENTIVA Y OTROS FACTORES DE RIESGO

Presidente: Manuel Gómez Martínez
Secretaria: Margarita Gudin Uriel

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, ECG Y FISIOPATOLOGÍA DEL EJERCICIO

Presidenta: Clara Bonanad Lozano
Secretario: Sergio García Blas

IMAGEN CARDIACA

Presidenta: Begoña Igual Muñoz
Secretario: Jorge Estornell Erill

HEMODINÁMICA Y CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Presidente: Luis Andrés Lalaguna
Secretaria: Araceli Frutos García

ENFERMERÍA CARDIOLÓGICA

Presidenta: Nati Mihi Hornos
Secretario: Rafael Soler Carbó

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA AUTOPSIA MOLECULAR EN PACIENTES CON MUERTE SÚBITA CARDIACA Y CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL.

Domingo D.[1], Nunn L.[2], Molina P.[3], Syrris P.[4], Firman E.[2], Lambiase P.[2], Climent V.[5], García A.[5], Salvador A.[1], Zorio E.[1]

[1]Ud. de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar. Serv. de Cardio. e Instituto de Invest. Sanitaria La Fe, Hosp. Univ. y Pol. La Fe, Valencia. [2]The Heart Hospital, London. [3]Inst. de Medicina Legal de Valencia. [4]University College, London. [5]Hosp. General Univ., Alicante.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

La evaluación clínica de familiares de fallecidos por muerte súbita cardiaca y corazón estructuralmente normal (MSC-CEN) permite establecer un diagnóstico probable de causa del fallecimiento en 22-53% casos. El objetivo primario de este estudio fue determinar el rendimiento diagnóstico de la autopsia molecular (ultrasecuenciación exómica dirigida, UED) en fallecidos por MSC-CEN.

MÉTODOS:

Se realizó aislamiento de ADN de linfocitos periféricos o tejido esplénico de 18 fallecidos por MSC-CEN. Posteriormente se llevó a cabo la secuenciación exómica de 135 genes asociados con miocardiopatías y canalopatías mediante la plataforma Illumina HiSeq 2000. Se priorizó el estudio de variantes raras (frecuencia del alelo minoritario <0,5% en el NHLBI Exome Sequencing Project, NESP) y muy raras (frecuencia <0,02% en NESP) non-synonymous, loss-of-function y splice-site.

RESULTADOS:

Tras la UED de 18 probandos con MSC-CEN (edad media 30 años, 78% varones) se obtuvo una media de 3,6 variantes raras por paciente.11 probandos (61%) presentaban al menos 1 variante rara en un gen cardiovascular y con efecto patogénico "in silico". 5 probandos (28%) eran portadores de variantes publicadas previamente patogénicas (KCNH2, MYH6) o no descritas probablemente patogénicas (TTN, GJA5, MYOT). De éstas, 3 (TTN, GJA5, MYOT) eran variantes muy raras (con alta probabilidad causantes de enfermedad).

CONCLUSIONES:

La autopsia molecular usando UED puede ser útil en fallecidos por MSC-CEN y evaluación familiar no concluyente, aunque su rendimiento diagnóstico es discreto (en torno al 20%). Se identificaron gran cantidad de variantes raras non-synonymous en genes cardiovasculares, la mayoría de ellas no descritas previamente.

PALABRAS CLAVE:

Muerte súbita cardiaca. Autopsia molecular. Ultrasecuenciación exómica. Miocardiopatía. Canalopatía.

ABREVIATURAS:

Muerte súbita cardiaca con corazón estructuralmente normal: MSC-CEN. Ultrasecuenciación exómica dirigida: UED. NHLBI Exome Sequencing Project: NESP. Síndrome de QT largo: SQTL. Síndrome de Brugada: SBr. Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: TVCP. Polimorfismos de nucleótido único: SNP.

INTRODUCCIÓN:

La muerte súbita cardiaca supone un importante problema de salud pública que afecta a unas 30.000 personas al año en España[(1)]. De estas muertes súbitas cardiacas aproximadamente un 80% son debidas a cardiopatía isquémica y un 4% son las llamadas muertes súbitas cardiacas con corazón estructuralmente normal (MSC-CEN) o también conocidas como muertes súbitas arrítmicas[(2)]. La causa fundamental de MSC-CEN son las canalopatías aunque formas muy incipientes de miocardiopatías (sin alteraciones macroscópicas-histológicas perceptibles) también pueden manifestarse en forma de MSC-CEN[(3)]. Como tanto las canalopatías como las miocardiopatías son enfermedades de base genética (la mayoría monogénicas) y con patrón de herencia predominantemente autosómico dominante, las guías de práctica clínica vigentes recomiendan la evaluación clínica de los familiares de primer grado de victimas de MSC-CEN con el fin de identificar rasgos fenotípicos familiares que permitan establecer

Comunicación presentada en la **1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Murciana y Valenciana de Cardiología**, Murcia Mayo 2013.

Premio SVC a la mejor comunicación sobre Cardiología Experimental e Investigación Básica.

Recibida el 5 de Enero de 2014. Aceptada para publicación el 20 de Enero de 2014.

Correspondencia: Diana Domingo Valero.
Inst. de Investigación Sanitaria. Serv. Cardio. Hosp. Univ. y Pol. La Fe.
Avda. Bulevar Sur s/n. - 46026 VALENCIA.
e-mail: diadova@gmail.com

el diagnóstico de la causa de MSC-CEN y además hacer diagnósticos en familiares en los que determinadas medidas terapéuticas pueden evitar un desenlace fatal como es la muerte súbita[4]. El estudio genético está sólo recomendado en familiares en los que se evidencie un fenotipo sugestivo de canalopatía o miocardiopatía[5].

Datos procedentes de múltiples estudios han evidenciado que la evaluación familiar de sujetos con MSC-CEN permite identificar una cardiopatía hereditaria (canalopatía o miocardiopatía) en 22-53% de familias[6-9], siendo las cardiopatías más frecuentemente diagnosticadas en este contexto el Síndrome de QT largo (SQTL), el Síndrome de Brugada (SBr) y la Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP). En los últimos años se han publicados casos aislados y series que sugieren que el estudio genético masivo de genes relacionados con canalopatías y miocardiopatías en el fallecido por MSC-CEN identifica variantes patológicas en aproximadamente 35% de casos[10-24]. De hecho, un consenso reciente de las Sociedades Americana, Europea y Asiática de Electrofisiología, recomienda (con clase IIa) la realización de autopsia molecular (ultrasencuenciación exómica de genes cardiovasculares) en fallecidos por MSC-CEN[25].

El objetivo principal de este estudio fue determinar el rendimiento diagnóstico de la ultrasecuenciación exómica dirigida a genes codificantes de canalopatías y miocardiopatías (UED) en fallecidos por MSC-CEN.

MÉTODOS:

a) Diseño del estudio:

Se trata de un estudio analítico, observacional de cohortes y unicéntrico en el que se incluyeron 30 fallecidos consecutivos por MSC-CEN desde 2008 a 2012. Todas las familias de los fallecidos fueron enviadas a la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familiar de nuestro Hospital tras el diagnóstico de MSC-CEN en autopsia. Los criterios de inclusión de pacientes en el estudio fueron los siguientes: 1) edad entre 1 y 64 años, 2) haber sido vistos con vida en las 12 horas previas al fallecimiento, 3) no identificación de causa de muerte en autopsia y 4) examen toxicológico en autopsia negativo. El único criterio de exclusión del estudio fue la existencia de ADN de baja calidad o en cantidad insuficiente. A los familiares de primer grado de los pacientes fallecidos con MSC-CEN se les ofreció evaluación clínica de la Unidad de Valoración de Riesgo de Muerte Súbita Familia del Hospital siguiendo el protocolo estándar utilizado en estos casos[26]. Se recabó a través de estos familiares toda la información posible del fallecido (síntomas previos a la muerte, registros de ECG si existían). Todas las autopsias cardiacas fueron revisadas por una patóloga experta según las guías de práctica vigentes[27].

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. Todas las familias dieron el consentimiento informado para el análisis genético del familiar fallecido.

b) Extracción de DNA. Plataforma de secuenciación masiva.

El DNA genómico de sangre congelada o tejido esplénico obtenido en estudio post-mortem fue extraído mediante el Kit QIAamp DNA Mini Qiagen (en el caso de la sangre) y el Kit EZ1 DNA Tissue Qiagen (en el caso del tejido esplénico), siguiendo los protocolos estándar. La calidad y cantidad del DNA extraído fue evaluada mediante Fluorometría (Qubit fluorometer, Invitrogen) y mediante el Bioanalizador 2100 de Agilent. Los exones del interés del ADN extraído fueron capturados mediante el Kit Agilent SureSelect Human All Exon Kit (v4, 51 MB) siguiendo el protocolo establecido en dicho kit. La secuenciación exómica de las regiones de interés capturadas de ADN se llevó a cabo mediante la plataforma Illumina HiSeq2000 con lecturas de 150 pb de longitud promedio y un mínimo de cobertura del 50%. Debido a los propósitos de este estudio, sólo se realizó el análisis de los datos relativos a los 135 genes predefinidos asociados con canalopatías y miocardiopatías (ver tabla 1 suplementaria del apéndice).

c) Análisis bio-informático:

Para el ensamblaje de las secuencias genómicas se utilizó el Software Novoalign. Tras la eliminación de lecturas duplicadas de PCR (utilizando Picard Tools) se utilizó el software GATK (versión 2.6) mediante el que se codificaron las inseciones-deleciones y los polimorfismos de nucleótido único (SNPs). Definimos nuestro conjunto de variantes candidatas a partir de aquellas que pasaron el filtro GATK PASS.

d) Filtrado de variantes obtenidas:

d.1) Análisis primario:

En un primer análisis las variantes génicas obtenidas tras la secuenciación exómica fueron filtradas utilizando un umbral de frecuencia del alelo minoritario <0,02% en el NHLBI Exome Sequencing Project (NESP)[28]. Esto permitió identificar las variantes muy raras y por tanto con mayor probabilidad causantes de enfermedad.

d.2) Análisis secundario:

Se realizó un segundo análisis utilizando el umbral de frecuencia del alelo minoritario <0,5% en NESP, que es el umbral más comúnmente utilizado en los estudios para definir las variantes raras. Las variables candidatas obtenidas en este segundo análisis fueron clasificadas usando los criterios siguientes:

Mutaciones previamente publicadas patogénicas, con estudio de cosegregación y/o funcional que demuestra la patogenicidad.

Variantes no descritas probablemente patogénicas porque originan un truncamiento de la proteína (variantes nonsense) o mutaciones missense previamente publicadas sin datos definitivos de cosegregación/estudio funcional.

Variantes de significado incierto (variantes missense no descritas previamente). En este tipo de variantes se realizó en paralelo una predicción in silico de patogenicidad utilizando los software de predicción Polyphen2 y SIFT. Una variante fue predicha como patogénica si era clasificada simultáneamente como "patogénica" por el software SIFT y "posible o probablemente patogénica" por el software Polyphen2

RESULTADOS:

a) Cohorte de estudio:

Un total de 30 pacientes fallecidos por MSC-CEN cumplieron los criterios de inclusión; 12 de ellos fueron excluidos del estudio por cantidad o calidad insuficiente del ADN por lo que la cohorte final del estudio estuvo constituida por 18 fallecidos, cuyas características clínicas están reflejadas en la tabla 1. La edad media de la muestra fue de 27 años, con claro predominio de varones (78%). En cuanto a las circunstancias de la muerte, la mayor parte de fallecimientos (45%) acontecieron durante actividades de la vida diaria, aunque el 28% ocurrieron durante el sueño o en reposo y un 17% durante el ejercicio. En 6 fallecidos (33%) se objetivaron en la autopsia cardiaca hallazgos menores no específicos que tras la revisión por un patólogo cardiaco especializado no se consideraron en relación con la causa de la muerte. La figura 1 ilustra el diagrama de flujo de clasificación de las variantes génicas obtenidas en el estudio dividiéndolas en 3 grupos:

— Variantes patogénicas o aparentemente patogénicas,

— Variantes predichas como patogénicas sólo en modelo "in silico",

— Variantes de significado incierto.

Tabla 1. *Características clínicas de los probandos.*

n	18
Edad media (rango)	27 años (18 meses-45 años)
Sexo	78% varones
Circunstancias de la muerte	
Actividades diarias	45%
Sueño/en reposo	28%
Ejercicio	17%
Estímulo acústico	5%
Desconocidas/no recogidas	5%
Resultado autopsia	
corazón estructuralmente normal	67%
hallazgos no diagnósticos de significado incierto	33%
Síntomas previos	**28%**
Sincope	2
Diagnóstico de epilepsia	2
Dolor torácico	1
ECG 12 derivaciones previo	**17%**
Normal	2
Elevación punto J en cara inferior	1
Historia Familiar de muerte súbita cardiaca	28%

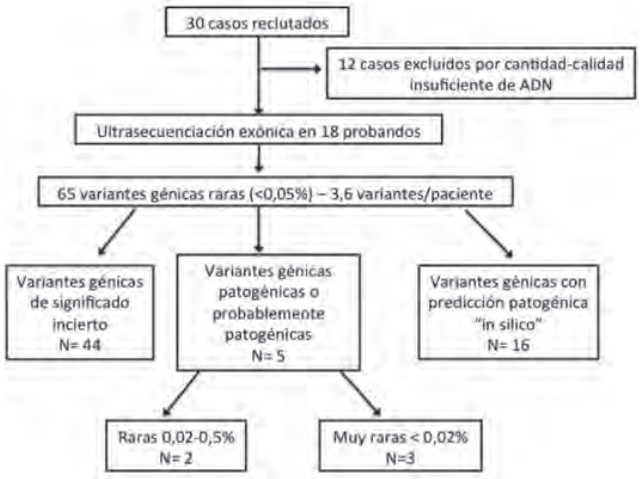


Figura 1.
Diagrama de flujo del Diagnóstico Genético.

b) Análisis de variantes genéticas obtenidas.

b.1) Análisis primario:

Tres fallecidos eran portadores de variantes muy raras (todas ellas mutaciones nonsense no descritas previamente) con prevalencia <0,02% en NESP:

— Mutación nonsense en gen TTN (gen codificante de la proteína titina): mujer de 18 años que falleció súbitamente durante actividades de la vida diaria con CEN en autopsia. Los familiares de primer grado declinaron la evaluación clínica para desenmascarar cardiopatías hereditarias.

— Mutación nonsense en gen MYOT (gen codificante de la proteína miotilina): varón de 39 años que falleció súbitamente durante actividades básicas de la vida diaria. En autopsia se evidenció discreta infiltración grasa de pared del ventrículo derecho y localizada en ventrículo izquierdo, sin fibrosis ni otros datos de miocardiopatía arritmogénica. Ambos padres son portadores de marcapasos por trastornos de la conducción eléctrica cardiaca (con

ecocardiograma sin alteraciones relevantes). Un hermano del fallecido presenta un patrón de SBr tipo 2 en ECG y está pendiente de un test de Flecainida para desenmascaramiento de SBr. Pendientes de estudio genético de cosegregación familiar.

— Mutación nonsense en gen GJA5 (gen codificante de la proteína de unión gap alfa-5): varón de 21 años que falleció súbitamente durante el sueño, con CEN en autopsia. La familia ha declinado evaluación clínica.

b.2) Análisis secundario:

Filtrando las variantes génicas presentes en los 135 genes de interés con un umbral de frecuencia <0,5% en NESP se obtuvieron un total de 65 variantes raras (media de 3,6 variantes raras/paciente). De los 18 fallecidos, 11 (61%) presentaban al menos 1 variante rara en un gen asociado con miocardiopatía o canalopatía y con efecto patogénico en la predicción "in silico". En la tabla 2 suplementaria del apéndice se muestra la distribución de las variantes raras en los 18 probandos así como predicción de patogenicidad "in silico" y clasificación final de las mismas.

Dos pacientes (11%) eran portadores de mutaciones descritas previamente en la literatura:

— Mutación missense en gen KCNH2 (gen codificante de canal de potasio): varón de 27 años que falleció súbitamente durante el sueño. Tenía historia previa personal de hipoacusia y epilepsia (con ataques asociados a situaciones de estrés emocional). La autopsia reveló rasgos inespecíficos a nivel cardiaco (infiltrado eosinofílico inflamatorio en zona de miocardio auricular, cerca del nodo aurículo-ventricular). La mutación encontrada en este paciente ha sido descrita ya en múltiples publicaciones asociada a SQTL tipo 2 [29-31], aunque también es una variante rara en la raza caucásica, presente en aproximadamente 0,15% de controles. Estudios funcionales realizados con esta mutación han demostrado pérdida de función del canal de potasio (reducción de las corrientes IKr en un 50-60%). Se ha realizado el estudio genético en cascada de la familia de este fallecido y el padre del fallecido, sus 2 hermanos, la abuela paterna y un tío paterno son portadores en heterozigosis de la mutación aunque están asintomáticos y sin evidencia de prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma.

— Mutación missense en gen MYH6 (gen codificante de subunidad alfa de cadena pesada de miosina)[32]: varón de 18 meses de edad fallecido súbitamente durante el sueño con corazón estructuralmente normal y sin rasgos fenotípicos específicos tras la evaluación clínica familiar. Pendientes de estudio genético de cosegregación familiar.

c) Evaluación clínica familiar:

Se realizó evaluación clínica de los familiares de primer grado de 17 de las 18 familias (1 familia rehusó desde el inicio dicha evaluación), lo que supone un total de 53 familiares estudiados. Tras dicha evaluación no se consiguió establecer un diagnóstico claro de sospecha fenotípica en ninguna de las familias, si bien es cierto que 11 de las 18 familias no han completado el protocolo de estudio completo (incluyendo test de desenmascaramientos de canalopatías con adrenalina y flecainida) por decisión propia o porque están todavía pendientes de exploraciones.

En este momento se están llevando a cabo los estudios de cosegregación de las 5 familias en las que se ha encontrado una variante génica potencialmente patogénica o mutación ya descrita como patogénica en la literatura.

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que el rendimiento diagnóstico de la autopsia molecular (secuenciación exómica de genes relacionados con cardiopatías asociadas a muerte súbita cardiaca) en pacientes que fallecen súbitamente con corazón estructuralmente normal es discreto (28% en nuestra serie). Teniendo en cuenta que en este mismo contexto la evaluación clínica familiar lleva al diagnóstico etiológico de la cardiopatía hereditaria en un porcentaje similar (las cifras varían entre un 20-50%) parece evidente que la autopsia molecular es un buen complemento a la evaluación clínica familiar pero no la sustituye.

Interpretación de variantes:

El gran número de variantes raras en genes cardiovasculares obtenidas mediante las nuevas tecnologías de secuenciación masiva incrementa el reto de la interpretación de las mismas. En concreto, en los casos de MSC-CEN, como el que nos atañe, la evaluación de las variantes génicas es especialmente dificultosa puesto que el corazón es estructuralmente normal y generalmente al ser fallecidos jóvenes (edad media en nuestra muestra de 27 años) no tenemos acceso a datos clínicos previos (sólo 3 pacientes de nuestra cohorte tenían ECG realizado previo a su muerte). Además, muchas de las cardiopatías hereditarias causantes de MSC presentan una penetrancia incompleta y expresividad clínica muy variable, lo que dificulta el estudio de cosegregación familiar de las variantes identificadas en el probando. Una posibilidad de aproximación a este reto interpretativo de variantes génicas es la que hemos utilizado en este estudio, es decir, considerar sólo como variantes patogénicas o probablemente patogénicas las variantes génicas extremadamente raras en población sana (<0,02% NESP) o mutaciones ya publicadas (con estudio de cosegregación y/o funcional). El inconveniente de esta estrategia es que se excluyen variantes génicas relativamente frecuentes que pueden ser sin embargo causa de enfermedad o modificar la expresión de determinados fenotipos.

Hasta la fecha existen aproximadamente 19 artículos publicados que evalúan el rendimiento diagnóstico de la autopsia molecular (diferentes modalidades: ultrasecuenciación exómica masiva, ultrasecuenciación exómica dirigida), con un total de 540 casos de MSC-CEN estudiados[10-24]. La mayoría de estos estudios se han centrado en el screening de mutaciones asociadas con canalopatías, especialmente en genes causantes de SQTL y de TVCP, con rendimientos diagnósticos que oscilan entre el 0-35%. Los rendimientos diagnósticos más bajos se han obtenido en estudios que han utilizado tejido fijado en parafina del fallecido para el estudio. Esto es así porque la calidad y cantidad del ADN obtenido del tejido parafinado es claramente inferior a la del obtenido de sangre congelada. Las mutaciones más frecuentemente identificadas asociadas a canalopatías en los estudios previos se han localizado en los genes KCNQ1, KCNH2, SCN5A y RyR2.

En este estudio hemos utilizado un panel más extenso de genes de interés que contiene genes no sólo relacionados con canalopatías sino también con miocardiopatías, puesto que las formas incipientes –subclínicas de éstas también pueden asociarse con MSC-CEN. De hecho, de los 5 probandos portadores de variantes publicadas previamente patogénicas o no descritas probablemente patogénicas, 3 presentan mutaciones en genes asociados con miocardiopatías (TTN, MYOT, MYH6). En contraste con estudios previos, en nuestra serie tan sólo se identificó una variante rara en RyR2 (TVCP) pero fue catalogada finalmente como variante de significado incierto por ser una variante missense no descrita previamente con comportamiento benigno “in silico”. Esta baja prevalencia de mutaciones/ variantes patogénicas asociadas a TVCP en nuestro estudio podría deberse a un sesgo de selección.

Para mejorar la detección de mutaciones causales, nosotros definimos la patogenicidad de las variantes génicas obtenidas utilizando un umbral de frecuencia de las mismas en población general muy estricto (<0,02%), lo cual redujo el número de variantes candidatas a 3(17% probandos), todas ellas variantes nonsense no descritas previamente. Elevando el umbral de frecuencia de las variantes génicas en población general a un nivel menos exigente (<0,5% en población general) el rendimiento diagnostico se incrementó hasta el 28% y si hubiésemos confiado sólo en la patogenicidad de la variante génica en función de la predicción “in silico” el rendimiento diagnóstico se habría incrementado todavía más (11 pacientes con al menos 1 variante rara en gen cardiovascular y patogénica en modelo “in silico”, 68%).

Idealmente, todas las variantes génicas nuevas (no descritas previamente) deberían ser sometidas a estudios funcionales, pero esta estrategia es cara, consume mucho tiempo y desde el punto de vista de la asistencia clínica es poco práctica. Además, alteraciones funcionales objetivadas en estos estudios no siempre son trasladables a fenotipos clínicamente relevantes. Por ejemplo, en un estudio reciente, 4 variantes asociadas con SQTL (KCNH2 P347S, SCN5A: S216L, V1951 y CAV3 T78M) con efectos funcionales predichos significativos fueron identificadas en un ratio 1:32 en una población control de 704 personas. Sólo un individuo portador de la variante génica presentaba un QTc discretamente prolongado (462 mseg)[33]. Así, en nuestra serie de autopsia molecular hemos diferenciado deliberadamente entre mutaciones patogénicas conocidas clínicamente demostradas y variantes génicas que sólo han demostrado su posible patogenicidad mediante predicciones “in silico”.

Implicaciones clínicas:

Estudios previos de autopsia molecular en fallecidos por MSC-CEN han centrado el estudio genético en genes relacionados con canalopatías, con un alto rendimiento diagnóstico para mutaciones asociadas a SQTL y TVCP. Estos resultados han sido utilizados para promover el screening genético en el contexto de MSC-CEN para identificar la causa de la muerte súbita en el probando y facilitar además la evaluación de los familiares. El discreto rendimiento diagnóstico obtenido en el presente estudio pone sin embargo de manifiesto que la autopsia molecular debe utilizarse como una herramienta complementaria a la evaluación clínica familiar. Sólo interpretando los resultados genéticos de la autopsia molecular en el contexto del fenotipo de sospecha tras la evaluación familiar podremos hacer una aproximación óptima al abordaje de la MSC-CEN.

Limitaciones del estudio:

Este estudio presenta un nulo rendimiento diagnóstico de la evaluación familiar de fallecidos por MSC-CEN. Esto es debido a que al tratarse de una unidad especializada de valoración de cardiopatías familiares el rendimiento diagnóstico de la evaluación familiar en general es alto (aproximadamente 40-50%) y si existe una sospecha fenotípica clara se realiza sólo estudio genético de los genes implicados en la cardiopatía familiar sospechada y no un estudio de ultrasecuenciación exómica. Esto explicaría por ejemplo la falta en nuestro estudio (comparativamente con respecto a otros) de variantes génicas asociadas a TVCP puesto que en nuestra unidad el rendimiento diagnóstico del estudio clínico en los familiares en esta entidad ronda el 90% y en esos casos sólo hacemos estudio de genes relacionados con TVCP, no autopsia molecular, con el fin de racionalizar los recursos económicos. Por tanto, existe un claro sesgo de selección de la muestra pues sólo los casos de MSC-CEN en los que el fenotipo familiar no era claro se introdujeron en el estudio de autopsia molecular. Además, de las familias incluidas en este estudio,

menos de la mitad han completado el protocolo completo de estudio por lo que las posibilidades de establecer un diagnóstico de sospecha se reducen sustancialmente.

Otra limitación es el escaso número de pacientes incluidos en el estudio pero por una parte se desechó la posibilidad de participación adicional de otros 12 probandos con MSC-CEN en los que la cantidad/calidad del ADN fue insuficiente y por otra parte la MSC-CEN representa epidemiológicamente el 4% del total de MSC por lo que es explicable el escaso número de pacientes recogidos en 4 años de inclusión.

CONCLUSIÓN:

La autopsia molecular en el contexto de probandos con MSC-CEN presenta un rendimiento diagnóstico modesto (rondando el 20%) pero constituye una herramienta complementaria adicional a la evaluación clínica familiar, siendo especialmente importante en casos en los que no existe un fenotipo familiar claro. La ingente cantidad de variantes raras asociadas a genes cardiovasculares obtenida en el estudio pone de manifiesto la necesidad por parte de los cardiólogos de formación específica en el campo de la genética y del desarrollo de herramientas bioinformáticas que permitan el análisis de esta información.

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros de la Unidad de Valoración del Riesgo de Muerte Súbita Familiar del Hospital Universitario La Fe por su inestimable colaboración.

A Pier Lambiase y Laurence Nunn, cardiólogos del Hospital Heart de Londres, que han colaborado en la interpretación de los datos obtenidos.

Al Servicio de Genética de Hospital Heart de Londres donde se han llevado a cabo todos los estudios de autopsia molecular.

Al Biobanco del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Instituto de Salud Carlos III (RD12/0042/00299), Prometeo 2011/027.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayes de Luna A., Elosua R. Sudden death. *Rev Esp Cardio 2012;* 65(11): 1.039-1.052.
2. Morentin B., Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev Esp Cardiol 2011;* 64(1): 28-34.
3. Chugh S.S., Kelly K.L., Titus J.L. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation 2000;* 102(6): 649-654.
4. Behr E., Wood D.A., Wright M., Syrris P., Sheppard M.N., Casey A. et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet 2003;* 362(9394): 1.457-1.459.
5. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society 2011*; 8(8): 1.308-1.339.
6. Tan H.L., Hofman N., van Langen I.M., van der Wal A.C., Wilde A.A. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation 2005;* 112(2): 207-213.
7. Behr E.R., Dalageorgou C., Christiansen M., Syrris P., Hughes S., Tome Esteban M.T. et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *European Heart Journal 2008;* 29(13): 1.670-1.680.
8. van der Werf C., Hofman N., Tan H.L., van Dessel P.F., Alders M., van der Wal A.C. et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society 2010;* 7(10): 1.383-1.389.
9. Caldwell J., Moreton N., Khan N., Kerzin-Storrar L., Metcalfe K., Newman W. et al. The clinical management of relatives of young sudden unexplained death victims; implantable defibrillators are rarely indicated. *Heart 2012;* 98(8): 631-636.
10. Chugh S.S., Senashova O., Watts A., Tran P.T., Zhou Z., Gong Q. et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *Journal of the American College of Cardiology 2004;* 43(9): 1.625-1,629.
11. Di Paolo M., Luchini D., Bloise R., Priori S.G. Postmortem molecular analysis in victims of sudden unexplained death. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2004;* 25(2): 182-184.
12. Tester D.J., Spoon D.B., Valdivia H.H., Makielski J.C., Ackerman M.J. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clinic proceedings 2004;* 79(11): 1.380-1.384.
13. Creighton C.J., Hilger A.M., Murthy S., Rae J.M., Chinnaiyan A.M., El-Ashry D. Activation of mitogen-activated protein kinase in estrogen receptor alpha-positive breast cancer cells in vitro induces an in vivo molecular phenotype of estrogen receptor alpha-negative human breast tumors. *Cancer Research 2006;* 66(7): 3.903-3.911.
14. Tester D.J., Ackerman M.J. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *Journal of the American College of Cardiology 2007;* 49(2): 240-246.
15. Doolan A., Langlois N., Chiu C., Ingles J., Lind J.M., Semsarian C. Postmortem molecular analysis of KCNQ1 and SCN5A genes in sudden unexplained death in young Australians. *International Journal of Cardiology 2008;* 127(1): 138-141.

16. Nishio H., Iwata M., Suzuki K. Postmortem molecular screening for cardiac ryanodine receptor type 2 mutations in sudden unexplained death: R420W mutated case with characteristics of status thymico-lymphatics. *Circulation Journal: official journal of the Japanese Circulation Society 2006;* 70(11): 1.402-1.406.
17. Ackerman M.J., Tester D.J., Driscoll D.J. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2001;* 22(2): 105-111.
18. Tester D.J., Kopplin L.J., Creighton W., Burke A.P., Ackerman M.J. Pathogenesis of unexplained drowning: new insights from a molecular autopsy. *Mayo Clinic Proceedings 2005;* 80(5): 596-600.
19. Gladding P.A., Evans C.A., Crawford J., Chung S.K., Vaughan A., Webster D. et al. Posthumous diagnosis of long QT syndrome from neonatal screening cards. *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society 2010;* 7(4): 481-486.
20. Skinner J.R., Crawford J., Smith W., Aitken A., Heaven D., Evans C.A. et al. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society 2011;* 8(3): 412-419.
21. Tester D.J., Medeiros-Domingo A., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clinic proceedings 2012;* 87(6): 524-539.
22. Winkel B.G., Larsen M.K., Berge K.E., Leren T.P., Nissen P.H., Olesen M.S. et al. The prevalence of mutations in KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2012;* 23(10): 1.092-1.098.
23. Larsen M.K., Berge K.E., Leren T.P., Nissen P.H., Hansen J., Kristensen I.B. et al. Postmortem genetic testing of the ryanodine receptor 2 (RYR2) gene in a cohort of sudden unexplained death cases. *International Journal of Legal Medicine 2013;* 127(1): 139-144.
24. Hofman N., Tan H.L., Alders M., Kolder I., de Haij S., Mannens M.M. et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: report of 15 years' experience. *Circulation 2013;* 128(14): 1.513-1.521.
25. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society 2013;* 10(12): 1.932-1.963.
26. Nunn L.M., Lambiase P.D. Genetics and cardiovascular disease - causes and prevention of unexpected sudden adult death: the role of the SADS clinic. *Heart 2011;* 97(14): 1.122-1.127.
27. Basso C., Burke M., Fornes P., Gallagher P.J., de Gouveia R.H., Sheppard M. et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv: an international journal of pathology 2008;* 452(1): 11-18.
28. Genomes Project. Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M. et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature 2012;* 491(7422): 56-65.
29. Splawski I., Shen J., Timothy K.W., Lehmann M.H., Priori S., Robinson J.L. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation 2000;* 102(10): 1.178-1.185.
30. Kapa S., Tester D.J., Salisbury B.A., Harris-Kerr C., Pungliya M.S., Alders M. et al. Genetic testing for long-QT syndrome: distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation 2009;* 120(18): 1.752-1.760.
31. Refsgaard L., Holst A.G., Sadjadieh G., Haunso S., Nielsen J.B., Olesen M.S. High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *European Journal of Human Genetics: EJHG. 2012;* 20(8): 905-908.
32. Carniel E., Taylor M.R., Sinagra G., Di Lenarda A., Ku L., Fain P.R. et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation 2005;* 112(1): 54-59.
33. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society 2005;* 2(5): 507-517.

APÉNDICE

Tabla 1 suplementaria. *Lista de los 135 genes seleccionados para la ultrasecuenciación exómica asociados con canalopatías y miocardiopatías.*

Genes asociados con CANALOPATÍAS
AKAP9 (A kinase (PRKA) anchor protein (yotiao) 9)
ANK2 (ankyrin 2, neuronal)
ANKRD1 (ankyrin repeat domain 1 (cardiac muscle)
CACNA1B (calcium channel, voltage-dependent, N type, alpha 1B subunit)
CACNA1C (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit)
CACNA1D (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit)
CACNA2D1 (calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 1)
CACNB2 (calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit)
CASQ2 (calsequestrin 2 (cardiac muscle))
CAV3 (caveolin 3)
DPP6 (dipeptidyl-peptidase 6)
GJA1 (gap junction protein, alpha 1, 43kDa)
GJA5 (gap junction protein, alpha 5, 40kDa)
GPD1L (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like)
HCN1 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 1)
HCN4 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4)
KCNA5 (potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 5)
KCND3 (potassium voltage-gated channel, Shal-related subfamily, member 3)
KCNE1 (potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1)
KCNE1L (KCNE1-like)
KCNE2 (potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2)
KCNE3 (potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 3)
KCNE4 (potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 4)
KCNH2 (potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2)
KCNJ11 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11)
KCNJ12 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 12)
KCNJ2 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 2)
KCNJ3 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 3)
KCNJ5 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5)
KCNJ8 (potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 8)
KCNQ1 (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1)
KCNQ2 (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 2)
NPPA (natriuretic peptide A)
RANGRF (RAN guanine nucleotide release factor)
RYR2 (ryanodine receptor 2 (cardiac))
SCN1B (sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit)
SCN2B (sodium channel, voltage-gated, type II, beta subunit)
SCN3B (sodium channel, voltage-gated, type III, beta subunit)
SCN4B (sodium channel, voltage-gated, type IV, beta subunit)
SCN5A (sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit)
SCNN1B (sodium channel, non-voltage-gated 1, beta subunit)
SCNN1G (sodium channel, non-voltage-gated 1, gamma subunit)
SNTA1 (syntrophin, alpha 1)

Genes asociados con MIOCARDIOPATÍAS
ABCC9 (ATP-binding cassette, sub-family C member 9)
ACTC1 (Actin, alpha cardiac muscle 1)
ACTN2 (Actinin, alpha 2)
AGL (amylo-alpha-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase)
BAG3 (BCL2-associated athanogene 3)
BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)
CALR3 (calreticulin 3)
CRYAB (crystallin, alpha B)
CSRP3 (cysteine and glycine-rich protein 3 (cardiac LIM protein)
DES (desmin)
DMD (dystrophin)
DSC2 (desmocolin 2)
DSG2 (desmoglein 2)
DSP (desmoplakin)
DTNA (dystrobrevin, alpha)
EMD (emerin)
EYA4 (eyes absent homolog 4)
FHL1 (four and a half LIM domains 1)
FHL2 (four and a half LIM domains 2)
FKTN (fukutin)
FLNC (filamin C, gamma)
FXN (frataxin)
GAA (glucosidase, alpha; acid)

GATAD1 (GATA zinc finger domain containing 1)
GLA (galactosidase, alpha)
HRAS (v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog)
ILK (integrin-linked kinase)
JPH2 (junctophilin 2)
JUP (junction plakoglobin)
KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
LAMA4 (laminin, alpha 4)
LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein 2)
LDB3 (LIM domain binding 3)
LMNA (lamin A/C)
MAP2K1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1)
MYBPC3 (myosin binding protein C, cardiac)
MYH6 (myosin, heavy polypeptide 6, cardiac muscle, alpha)
MYH7 (myosin, heavy polypeptide 7, cardiac muscle, alpha)
MYL2 (myosin, light chain 2, regulatory, cardiac, slow)
MYL3 (myosin, light chain 3, alkali; ventricular, skeletal, slow)
MYLK2 (myosin light chain kinase 2)
MYOT (myotilin)
MYOZ2 (myozenin 2)
MYPN (myopalladin)
NEBL (nebulette)
NEXN (nexilin (F actin binding protein))
NRAS (neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog)
PDLIM3 (PDZ and LIM domain 3)
PKP2 (plakophilin 2)
PLEC (plectin)
PKP4 (plakophilin 4)
PLN (phospholamban)
PNN (pinin, desmosome associated protein)
PRKAG2 (protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit)
PSEN1 (presenilin 1)
PSEN2 (presenilin 2)
PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11)
RAF1 (v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1)
RBM20 (RNA binding motif protein 20)
SGCD (sarcoglycan, delta (35kDa dystrophin-associated glycoprotein))
SHOC2 (soc-2 suppressor of clear homolog (C. elegans))
SLC25A4 (solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 4)
SOS1 (son of sevenless homolog 1 (Drosophila))
TAZ (tafazzin)
TCAP (titin-cap)
TGFB3 (transforming growth factor, beta 3)
TMEM43 (transmembrane protein 43)
TMPO (thymopoietin)
TNNC1 (troponin C type 1 (slow))
TNNI3 (troponin I type 3 (cardiac))
TNNT2 (troponin T type 2 (cardiac))
TPM1 (tropomyosin 1 (alpha))
TTN (titin)
TTR (transthyretin)
VCL (vinculin)

OTROS
ADRB2 (adrenoceptor beta 1)
ADRB2 (adrenoceptor beta 2)
ADRB3 (adrenoceptor beta 3)
BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)
CTF1 (cardiotrophin 1)
DNM1L (dynamin 1-like)
ELN (elastin)
GATA4 (GATA binding protein 4)
JAG1 (jagged 1)
potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
LRP6 (low density lipoprotein receptor-related protein 6)
NKX2-5 (NK2 homeobox 5)
TBX20 (T-box 20)
FBN1 (fibrillin 1)
FBN2 (fibrillin 2)
TGFBR1 (transforming growth factor, beta receptor I)
TGFBR2 (transforming growth factor, beta receptor II)
ACTA2 (actin, alpha 2, smooth muscle, aorta

Tabla 2 suplementaria. *Distribución de las variantes raras en los 18 probandos así como predicción de patogenicidad "in silico" y clasificación final de las mismas.*

Probando	Gen	Enfermedad asociada en la literatura	Nueva vs. Publicada	Predicción In-silico	Nivel de evidencia de causalidad
1	AKAP9	SQTL 11	N	B	VSI
	SCN1B	S. Brugada 5	Pub	B	VSI
	MYH7	MCH / MCD	N	B	VSI
	MYH7	MCH / MCD	N	B	VSI
	SOS1	Noonan	N	P	VSI
2	TTN	MCH / MCD	N - nonsense		Probablemente patogénica
	PLEC	LGMD2	N	P	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
3	KCNQ2		N	B	VSI
4	FLNC	LGMD1	N	P	VSI
	MYBPC3	MCH / MCD	Pub	B	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
5	TTN	MCH / MCD	N		VSI
6	SCN5A	SQTL 3 / S. Brugada 1	N	P	VSI
	RYR2	MCA / TVCP	N	B	VSI
	CACNA1D		N	B	VSI
7	KCNA5	ACxFA familiar	N	P	VSI
	SCN1B	S. Brugada 5	N	P	VSI
	FBN1	Marfan	Pub	B	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
8	KCNH2	SQTL 2 / S. QT corto tipo 1	Pub	B	Probablemente patogénica
	PLEC	LGMD2	N	P	VSI
	CACNA1B		N	P	VSI
	EYA4	MCD	N	B	VSI
9	GJA5	ACxFA familiar / paros auriculares	N- nonsense		Probablemente patogénica
	LMNA	MCD	N	P	VSI
	DSP	MCA	P	P	VSI
	MYPN	MCD	N	B	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
10	KCNE2	SQTL 6 / ACxFA familiar	N	P	VSI
	KCNA5	ACxFA familiar	Pub	B	VSI
	DSP	MCA	N	B	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
11	FLNC	LGMD1	N– splice site		VSI
	ABCC9	MCD	N	B	VSI
12	KCNJ5	SQTL 13	N		VSI
	JAG1	Alagille	N	B	VSI
13	KCNH2	SQTL 2 / S. QT corto tipo 1	N	B	VSI
	LAMA4	MCD	N	B	VSI
	PLEC	LGMD2	N	B	VSI

14	MYOT	LGMD	N - nonsense		Probablemente patogénica
	ANK2	SQTL 4	N	B	VSI
	RANGRF	S.Brugada	N	B	VSI
	PLEC	LGMD2	N	P	VSI
	EYA4	MCD	N	B	VSI
15	PDLIM3	MCH / MCD	N	P	VSI
	PLEC	LGMD2	N	P	VSI
	PLEC	LGMD2	N	P	VSI
	GLA	Fabry	Pub	B	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
16	MYH6	MCH / MCD	Pub	B	Probablemente patogénica
	ANK2	SQTL 4	N	B	VSI
	SCNN1B	Síndrome Liddle	N	B	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
17	CACNA1D	L-type Ca	N	B	VSI
	KCNQ1	SQTL 1 / S.QT corto tipo 2	Pub	B	VSI
	DMD	MCD	N	P	VSI
	TTN	MCH / MCD	N		VSI
30	FBN1	Marfan	N	B	VSI
	KCNJ11	MCH / MCD	N		VSI
	PLEC	LGMD2	N	B	VSI

Abreviaturas:
MCH: miocardiopatía hipertrófica;
MCD: miocardiopatía dilatada;
LGMD1/2: distrofia muscular de cinturas tipo 1 y 2;
ACxFA: fibrilación auricular.
MCA: miocardiopatía arritmogénica;
SQTL: síndrome QT largo;
TVCP: taquicardia catecolaminérgica polimórfica.
N: nueva; Pub: publicada.
B: benigna; P: patogénica.
VSI: variante de significado incierto

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

EFECTO DEL POSTCONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO EN LA OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR EN EL INFARTO DE MIOCARDIO REPERFUNDIDO. RESULTADOS DE UN ESTUDIO RANDOMIZADO EN PACIENTES Y UN MODELO PORCINO EXPERIMENTAL.

Martínez Elvira J.[1], Ruiz Nodar J.M.[1], Nuñez J.[2], Feliu Rey E.[3], Sanchis J.[2], Miñana G.[2], Mainar L.[2], Mainar V.[1], Chorro F.J.[2], Bodí Peris V.[2]

[1]Serv. de Cardio. Hosp. Gen. Univ. de Alicante. [2]Serv. de Cardio. Hosp. Clín. Univ. de Valencia
[3]Ud. de RMN INSCANNER SL. Hosp. Gen. Univ. de Alicante.

INTRODUCCIÓN:

Se cree que el postcondicionamiento isquémico (PCON) puede ser una herramienta beneficiosa adicional a la angioplastia primaria en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Hemos evaluado el impacto del PCON en la obstrucción microvascular (OMV) tanto en pacientes como en un modelo porcino controlado.

MÉTODOS:

En un estudio multicéntrico, se randomizaron 101 pacientes con un primer IAMCEST a angioplastia primaria seguida de PCON o a angioplastia primaria aislada (no-PCON), cuantificándose la OMV en la secuencia de captación tardía de la resonancia magnética cardiaca. El modelo de IAMCEST anterior en cerdo se basó en una oclusión coronaria de 90-min con balón de angioplastia, definiéndose la OMV como la falta de tinción de tioflavina-S en el centro de la zona infartada. La extensión de la OMV (% de la masa VI) se cuantificó en un laboratorio central.

RESULTADOS:

En el ensayo clínico los grupos entre los pacientes tratados con PCON (n=49) y no-PCON (n=52) no mostraron diferencias en las características basales y en tiempo de revascularización. La OMV (>1 segmento en el modelo de 17 segmentos) ocurrió en 12(24%) pacientes con PCON y en 18(35%) en pacientes no-PCON, p=0'3. El PCON no redujo significativamente la OMV (1'4±2'9% vs. 1'9±3'6%, p=0'3). El tamaño del infarto fue similar en pacientes con PCON y no-PCON (18±13 vs 21±14%, p=0'2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a los volúmenes del VI, fracción de eyección o extensión de la hemorragia. En el modelo de cerdo la OMV se observó en 4/6 (67%) de los PCON y en 4/6 (67%) de los no-PCON, p=1. Las extensiones de la OMV (7'8±5'5% vs 5'6±5'4%, p=0'5) y del tamaño del infarto (22±14 vs 24±10%, p=0'8) no se redujeron en los cerdos con PCON respecto a los no-PCON.

CONCLUSIONES:

El postcondicionamiento isquémico no reduce la obstrucción microvascular en el IAMCEST.

PALABRAS CLAVE:

Postcondicionamiento, Infarto de Miocardio, Obstrucción Microvascular

ABREVIATURAS

IAMCEST: Infarto de miocardio con elevación del ST; VI: Ventrículo izquierdo; OMV: Obstrucción microvascular; PCON: Postcondicionamiento isquémico; RMC: Resonancia magnética cardiaca; ACTP: Angioplastia coronaria; ADA: Arteria coronaria descendente anterior; T-S: Tioflavina-S; TTZ: cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio.

INTRODUCCIÓN

En el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) el tiempo de reperfusión coronaria es el objetivo terapéutico primario para reducir el tamaño del infarto del ventrículo izquierdo (VI) y mejorar el pronóstico del paciente[1]. Desafortunadamente, a pesar del

Comunicación presentada en la **1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Murciana y Valenciana de Cardiología**, Murcia Mayo 2013.

Premio Bisbasol a la mejor comunicación sobre Hemodinámica y Cardiología.

Recibida el 27 de Diciembre de 2013. Aceptada para publicación el 13 de Marzo de 2014.

Correspondencia: Javier Martínez Elvira.
Serv. Cardio. Consorcio Hospital General Universitario de Alicante.
C/ Pintor Baeza 12, 03010 ALICANTE.
e-mail: javiermelvira@gmail.com

restablecimiento del flujo sanguíneo epicárdico, un significativo número de pacientes presentan persistencia de mala perfusión microvascular, fenómeno conocido como obstrucción microvascular (OMV)[2]. En los últimos años se ha observado que la OMV es un predictor poderoso e independiente de mal pronóstico[3-5].

La disponibilidad de terapias coste-efectivas y fáciles de llevar a cabo que puedan reducir la OMV y subsecuentemente optimizar los beneficios de la intervención percutánea primaria precoz podría ser de gran importancia[6,7]. En los últimos años se ha observado que el postcondicionamiento isquémico (PCON) podría ser una prometedora opción. El PCON permite una restauración progresiva, en lugar de una restauración brusca, del flujo sanguíneo del miocardio comprometido, al realizar varios ciclos consecutivos de inflado-desinflado del balón de angioplastia[6-8]. La experiencia experimental previa[8-11] y los datos clínicos preliminares[12-18] sugieren que esta simple estrategia ejerce una serie de efectos protectores sobre el miocardio, en comparación con la reperfusión inmediata mediante una angioplastia (ACTP) primaria estándar. Sin embargo, el efecto del PCON sobre la OMV es desconocido.

En el presente estudio se evaluó el efecto del PCON sobre la OMV, analizado con resonancia magnética cardiaca (RMC) en una serie de pacientes randomizados con un primer IAMCEST tratado con ACTP primaria. Adicionalmente, se analizó el efecto del PCON en muestras de miocardio obtenidas de un modelo porcino de IAMCEST anterior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de pacientes a estudio

Desde Octubre de 2011 hasta Julio de 2012 se incluyeron pacientes consecutivos >18 años que ingresaron en dos hospitales universitarios para realización de ACTP primaria por un primer IAMCEST en las 12 primeras horas desde el inicio del dolor. El diagnóstico de IAMCEST se realizó en base a las actuales guías de práctica clínica[19].

Los criterios de exclusión fueron: historia previa documentada de infarto de miocardio previo; revascularización percutánea primaria no realizada; deterioro clínico o hemodinámico severo; enfermedad de tronco coronario izquierdo; TIMI 2-3 o flujo colateral Rentrop ≥1; muerte, reinfarto, cirugía cardiaca o deterioro clínico severo antes del estudio por RMC, pacientes que denegaron participación en el estudio; cualquier contraindicación para RMC.

Los comités éticos de las instituciones participantes aprobaron el protocolo del ensayo y se obtuvo el consentimiento informado a todos los sujetos participantes. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Terapia de reperfusión de los pacientes.

En total, 243 pacientes con IAMCEST fueron ingresados en las instituciones participantes durante el periodo de estudio. De éstos, 111 pacientes fueron excluidos y 132 randomizados a grupo PCON o no-PCON. La randomización se llevó a cabo usando una secuencia de randomización generada por ordenador. En resumen, una vez realizada la angiografía diagnóstica y tomada la decisión de llevar a cabo una ACTP primaria los operadores accedían con su código personal a una página web específicamente desarrollada para el presente estudio (Universitat Politècnica, Valencia, España) donde el paciente era registrado y asignado a un grupo de estudio. De los 132 pacientes randomizados, 31 fueron excluidos antes de la RMC. En consecuencia, el grupo final a estudio para estudiar el efecto del PCON en la OMV medida con RMC consistió en 101 pacientes (49 PCON y 52 no-PCON). Las razones para la exclusión de los 111 pacientes antes de la randomización y de los 31 antes de la RMC se exponen en el siguiente cuadro (Figura 1).

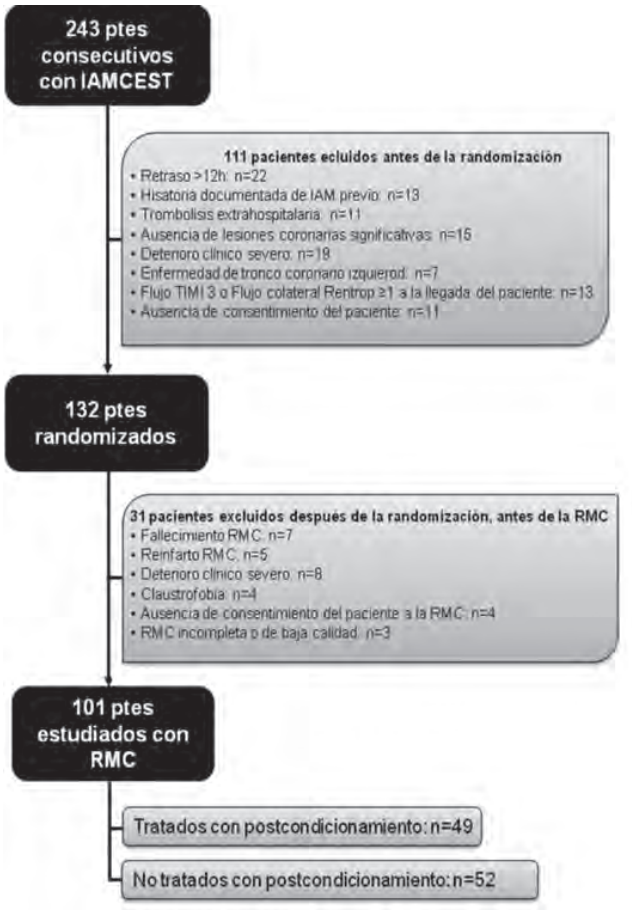


Figura 1. *Diagrama de flujo de los pacientes.*

Las características basales, variables clínicas y la escala de riesgo TIMI[20] fueron recogidas prospectivamente en todos los casos. Se determinó el porcentaje del sumatorio de la elevación del segmento ST a los 90 minutos tras la reperfusión, y se midió el valor pico y la relación sobre el límite de referencia de la CK-MB masa de manera seriada a la llegada, 6, 12, 24 y 48 h. postreperfusión.

El manejo de los pacientes en el laboratorio de hemodinámica se llevó a cabo a criterio de los cardiólogos intervencionistas; administrando 300 mg de AAS y 600 mg de Clopidogrel como dosis de carga. Se recomendó el acceso radial y la tromboaspiración, y se realizó implante de stent en todos los casos, dependiendo de las características de la lesión la realización de predilatación con balón o el implante de stent directo. En los pacientes no-PCON no se llevó a cabo ninguna intervención adicional. En el grupo PCON 1 minuto después de la liberación del stent el balón de angioplastia se reinflaba durante 1 minuto, llevando a cabo 4 ciclos a baja presión (4-6 atmósferas) con 1 minuto de desinflado como se ha descrito previamente[6,7,12-18]. Se cuantificó en un laboratorio central externo (INCLIVA, Valencia, España) por un observador experimentado blindado el grado de flujo TIMI y el miocardial blush al final del procedimiento de todos los pacientes usando un software estándar (Integris HM3000, Philips, Best, Países bajos). El flujo TIMI grado 3 y el miocardial blush grado 2-3 se consideraron como normales[21].

Estudio de los pacientes por RMC

La RMC (1.5-T, Sonata Magnetom, Siemens, Erlagen, Alemania) se llevó a cabo en una media de 6 días (rango 5-8 días) después del IAMCEST, de acuerdo con el protocolo de nuestro laboratorio[4,5,22]. Todas las imágenes fueron adquiridas durante las pausas respiratorias y fueron guiadas por ECG.

Los estudios por RMC se cuantificaron en un laboratorio central externo (INCLIVA, Valencia, España) por un observador experimentado blindado a todos los datos clínicos usando un software adaptado (QMASS MR, 6.1.5, Meids, Leiden, Países Bajos).

La variabilidad intraobservador para la cuantificación de todos los parámetros de RMC en nuestro laboratorio central fue previamente determinada y se encontraba en menos del 5%[5].

Estudio experimental

En el estudio experimental se usaron 14 hembras jóvenes de cerdo con un peso entre 25-30 kgs. El estudio fue realizado de acorde con las Guías de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio publicadas de por el Instituto Nacional de Salud Estadounidense (Publicación NIH Nº. 85-23, revisión 1993) y fue aprobado por el Comité de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Valencia. La totalidad del protocolo de estudio se describe más adelante[24].

En resumen, para inducir isquemia se realizó inflado de balón de angioplastia de 2'5x10 mm a 4 atmósferas en la arteria coronaria descendente anterior (ADA) después de la salida de la primera rama diagonal. Después de 90 minutos se desinfló el balón y se documentó el restablecimiento del flujo coronario mediante inyección de contraste. Aplicando la misma estrategia de randomización que en los pacientes, se asignaron 7 cerdos al grupo no-PCON y 7 (1 minuto después de la reperfusión) al grupo PCON, realizándoseles el mismo protocolo que el definido para humanos, usando el balón de angioplastia utilizado para la provocación del infarto.

Después de 72 h se anestesiaron de nuevo los cerdos y se infundió selectivamente en la arteria ADA 20 mL de tioflavina-S (T-S) al 4%. Posteriormente se provocó parada cardiaca con cloruro potásico y se realizó la extracción de los corazones.

El VI se seccionó en láminas en el eje corto. Posteriormente se incubaron en una solución de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTZ) al 2% durante 20 minutos a 37ºC. El área perfundida por la ADA fue definida como el porcentaje del volumen de VI que mostraba tinción con T-S. El tamaño del infarto se definió como el porcentaje del volumen de VI que no mostraba tinción con TTZ. Se interpretó como OMV el porcentaje de volumen de VI que no mostró tinción ni con TTZ ni con T-S, y se consideró que estaba presente si afectaba a >1 segmento del modelo de 17 segmentos.

OBJETIVOS

El objetivo principial del presente estudio fue evaluar el efecto del PCON en la aparición y extensión de la OMV en pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria y en el modelo porcino experimental.

El objetivo secundario fue explorar el efecto del PCON en el tamaño del infarto.

Análisis estadístico

El efecto esperado fue una reducción del 50% en la aparición de OMV con una potencia estadística del 80% y una probabilidad de error tipo I del 0'05 bilateral. Asumiendo un porcentaje de pérdida del 25% la muestra total consistía en 98 pacientes randomizados en 2 grupos. Por razones de seguridad finalmente fueron randomizados 132 pacientes.

La normalidad de la distribución de las variables continuas fue evaluada con el test de Kolgomorov-Smirnov. Los datos que mostraron distribución normal han sido expresados como media ± desviación estándar y se han comparado usando el test de T de Student. Los datos no paramétricos han sido expresados como mediana y rango intercuartílico y han sido comparados con el test U de Mann-Whitney. Los porcentajes fueron comparados usan-

do el test Chi Cuadrado o el test exacto de Fischer según fueran apropiados.

Se consideró estadísticamente significativa una p con dos colas <0'05. SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Estudio en pacientes

Las características basales de los pacientes, los datos angiográficos y el tratamiento médico intrahospitalario de los 101 pacientes incluidos en el estudio se encuentra presentado en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes

Tabla 1. *Características del grupo total y de los pacientes tratados con y sin PCON*

		PCON	No-PCON	p
Nº pacientes	101	49	52	
Características basales				
Edad (años)	60±13	60±12	59±13	0.7
Sexo varón (%)	84 (83)	43 (87)	41 (79)	0.2
Diabetes (%)	27 (27)	10 (20)	17 (33)	0.2
HTA (%)	51 (51)	25 (51)	26 (51)	0.9
Hipercolesterolemia (%)	53 (53)	23 (47)	30 (58)	0.3
Tabaquismo (%)	60 (59)	29 (59)	31 (60)	0.9
IAM anterior (%)	41 (41)	19 (39)	22 (42)	0.8
Frecuencia cardiaca (lpm)	75±18	78±19	73±16	0.2
PAS (mmHg)	134±31	132±30	135±32	0.7
Killip I (%)	70 (69)	30 (61)	40 (77)	0.6
Killip≥ II (%)	31 (31)	19 (39)	12 (23)	0.6
Tiempo hasta reperfusión (min)	190 [136-252]	190 [129-300]	190 [150-416]	0.2
TIMI score	3±2	3±2	3±2	0.8
CK-MB mass (xURL)	222 [107-426]	189 [90-388]	251 [137-203]	0.3
Resolución ST (%)	84 [58-100]	77 [55-100]	86 [69-100]	0.1
Cateterismo carfíaco				
ADA proximal (%)	18 (18)	9 (18)	9 (17)	0.9
Enfermedad multivaso (%)	38 (38)	21 (43)	17 (33)	0.3
Tromboaspiración (%)	54 (53)	25 (51)	29 (56)	0.8
Nº stents implantados	1.3±0.7	1.4±0.7	1.3±0.6	0.6
Tratamiento con DES (%)	65 (64)	31 (63)	34 (65)	0.8
Flujo TIMI 3 post-stent (%)	97 (96)	48 (98)	49 (94)	0.6
Blush 2-3 post-stent (%)	83 (82)	42 (86)	41 (79)	0.4
Tratamiento médico intrahospitalario				
AAS (%)	101 (100)	49 (100)	52 (100)	0.9
Clopidogrel/Prasugrel (%)	101 (100)	49 (100)	52 (100)	0.9
Bivalirudina (%)	40 (40)	19 (39)	21 (40)	0.9
Inhibidores IIbIIIa (%)	61 (60)	30 (61)	31 (60)	0.9
Beta-bloqueantes (%)	81 (80)	37 (76)	44 (85)	0.3
IECAs/ARA-II (%)	84 (83)	44 (90)	40 (77)	0.2
Estatinas (%)	90 (89)	41 (84)	49 (94)	0.3
Diuréticos (%)	22 (22)	10 (20)	12 (23)	0.8

fueron hombres (n=84) con una media de edad de 60±13 años. El tiempo medio desde la aparición del dolor hasta la revascularización fue de 190 [136-352] minutos. A todos los pacientes se les realizó angioplastia primaria con implante de stent, 49 pacientes fueron asignados a estrategia PCON y 52 a angioplastia primaria aislada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos PCON y no-PCON en cuanto a características basales, angiográficas o tratamiento médico (Tabla 1).

Las características de la RMC de toda la población a estudio así como de los grupos PCON y no-PCON se muestran en la Tabla 2. Globalmente no se encuentran diferencias significativas entre pacientes PCON y no-PCON en términos de fracción de eyección, volumen o masa indexados. El PCON no se asoció con reducción de la extensión del edema miocárdico o hemorragia y no incrementó el índice de miocardio salvado. El tamaño del infarto fue comparable en los pacientes con PCON y los no-PCON (18±13% vs. 21±14% de la masa de VI, p=0.2, Tabla 2).

En total, 30 pacientes (30%) mostraron aparición de OMV (>1 segmento), con una extensión media de 1'7±3'3% de la masa de VI. La extensión de la OMV (1'3±2'9% vs. 1'9±3'6% de la masa de VI) fue similar en los pacientes PCON y los no-PCON (Tabla 2). La OMV (>1 segmento) se presentó en 12(25%) pacientes PCON y 18(35%) pacientes no-PCON, p=0'3 (Figura 2).

Estudio experimental

La oclusión de la ADA se llevó a cabo en 14 cerdos, de los cuales 2 murieron durante el inflado del balón debido a fibrilación ventricular refractaria. El experimento fue llevado a cabo con éxito en los 12 especímenes restantes pese a que 6 de ellos requirieron desfibrilación ventricular durante la oclusión arterial. No se observaron complicaciones durante el periodo de reperfusión de 72 h.

La tinción con T-S (correspondiente al área perfundida por la ADA, 65±24% del volumen del VI) y la ausencia de tinción con TTZ (correspondiente a la presencia de tejido infartado, 25±9% del volumen del VI) se detectó en todos los casos. Globalmente se detectó OMV (definida como falta de tinción con T-S en el área de tejido infartado) se presentó en 8 casos (66%) y comprendía el 7'3±5'1% del volumen del VI.

Los cerdos tratados con PCON (n=6) comparados con los no-PCON (n=6) no mostraron reducción significativa en la extensión de la OMV (7'8±5'5% vs. 5'6±5'4% del volumen de VI, p=0'5) o en el tamaño del infarto (23±14% vs. 24±10% del volumen de VI, p=0'8).

Se detectó OMV (>1 segmento) en 4(67%) de los animales con PCON y en 4(67%) de los no-PCON, p=0'9 (Figura 2).

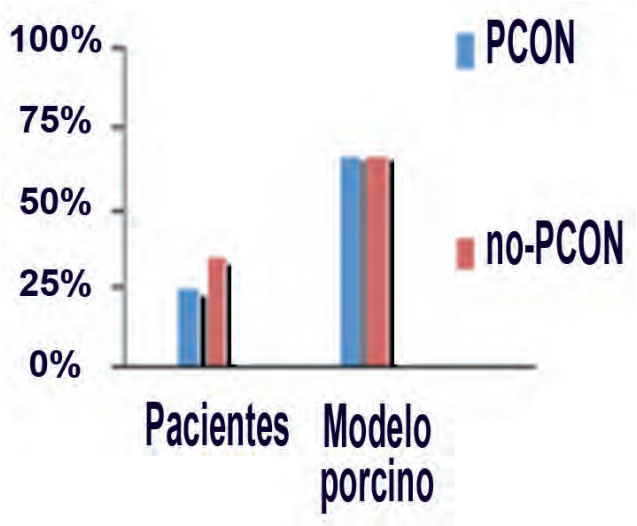


***Figura 2**. Efecto del PCON en la aparición de OMV en pacientes y en modelo porcino.*

***Tabla 2**. Características en RMC del grupo total y de los pacientes tratados con y sin PCON*

		PCON	no-PCON	p
Nº pacientes	101	49	52	
Fracción de eyección (%)	51±12	52±12	50±13	0'5
Volumen telediastólico indexado (mL/m²)	78±19	77±18	78±20	0'9
Volumen telesistólico indexado (mL/m²)	39±16	39±16	39±16	0'9
Masa VI (g/m²)	70±17	71±18	69±15	0'5
Edema miocárdico (% de masa de VI)	26±14	25±14	28±15	0'3
Hemorragia miocárdica (% de masa de VI)	0.8±2.6	0.8±2.8	0.7±2.5	0'8
Tamaño del infarto (% de masa de VI)	19±13	18±13	21±14	0'2
Índice de miocardio salvado (%)	28±26	31±23	26±29	0'3
OMV (% de masa de VI)	1'7±3'3	1'3±2'9	1'9±3'6	0'3

DISCUSIÓN

El mayor hallazgo del presente estudio es que, en cuanto a infarto de miocardio reperfundido, el PCON no reduce significativamente la aparición de OMV.

Postcondicionamiento isquémico

Numerosos estudios experimentales sugieren que periodos cortos de oclusión coronaria durante la reperfusión miocárdica se asocian a reducción significativa del tamaño del infarto[6-11].

En base a estos prometedores datos experimentales se están llevando a cabo varios estudios experimentales para analizar el efecto del PCON en la reducción del tamaño del infarto. Las primeras series con un número pequeño de pacientes mostraron una reducción significativa del tamaño del infarto con el uso del PCON[12-14].

Estos datos positivos animaron a llevar a cabo estudios randomizados enfocados a la valoración del efecto del PCON respecto al tamaño del infarto valorado con RMC, con resultados dispares. En 77 pacientes con IAMCEST Lonborg et al. Encontraron menos tamaño de infarto y más proporción de fracción de eyección del VI preservada en pacientes con PCON[15]. De manera similar, Sorensson et al. mostraron el efecto beneficioso del PCON en 76 pacientes, pero sólo en casos de grandes áreas en riesgo[12]. Más recientemente, Thuny et al. mostraron en 50 pacientes que la extensión del edema miocárdico se reducía en pacientes con PCON[16]. Contrariamente a estos resultados positivos, Freixa et al. en 79 pacientes[17] y Tarantini et al. en 78[18] encontraron menos miocardio salvado y mayor tamaño de infarto en pacientes con PCON.

La disparidad de resultados en estas series recientes probablemente refleja la dificultad de conseguir reducciones mayores del tamaño del infarto que las derivadas de la pronta reperfusión, debido a la escasa ventana terapéutica.

Postcondicionamiento isquémico y obstrucción microvascular en pacientes

En comparación con el tamaño del infarto, la OMV tiene un curso fisiopatológico más largo en el tiempo[2], esto hace que sea una diana más adecuada y realista para valorar el efecto del PCON.

Nuestros resultados con pacientes nos indican de manera fehaciente que el PCON no produce una reducción significativa en la aparición o extensión de la OMV. Con respecto al tamaño del infarto nuestros datos, de manera paralela a estudios recientes, tampoco mostraron reducción significativa del tamaño del infarto con PCON[17,18]. Es digno de mención que, a pesar de no detectar ningún beneficio, tampoco se ha encontrado ningún daño con este tratamiento.

No se puede descartar definitivamente que el PCON pueda ejercer un efecto beneficioso en algún grupo de pacientes muy específico. Sin embargo la falta de consistencia de efecto potencialmente beneficioso en términos de tamaño de infarto (detectado tanto en nuestro estudio como en estudio recientes) como el efecto neutral sobre la OMV (observado en nuestro estudio) no hace aconsejable el uso del PCON en nuestro manejo rutinario de los pacientes con IAMCEST.

Postcondicionamiento isquémico y obstrucción microvascular en modelo porcino

En los pacientes con IAMCEST hay una gran variabilidad entre los casos. Esto podría ser, al menos en parte, la causa de la falta de consistencia de nuestros resultados. Por esta razón se analizaron, de manera paralela al ensayo clínico randomizado, los mismos objetivos en un modelo porcino altamente controlado. En este contexto se pueden minimizar los factores de confusión y las variaciones en la OMV se podrían atribuir a la única variable diferente, el PCON.

Utilizamos un modelo animal centrando el estudio en la OMV y evaluando los resultados a las 72 h postinfarto. Los resultados en este brazo experimental fueron si cabe más consistentes que en el ensayo clínico. La incidencia de OMV fue exactamente la misma con PCON que en el grupo no-PCON y, en términos de extensión, se detectó prácticamente el mismo porcentaje de VI afectado por OMV y necrosis.

Así pues, estos resultados obtenidos en el modelo porcino refuerzan los derivados del estudio con pacientes e indican también un efecto neutral del PCON con respecto a la OMV en el IAMCEST reperfundido.

Limitaciones

Son necesarios estudios adicionales para analizar el efecto del PCON en eventos clínicos a largo plazo en pacientes con IAMCEST. La inconsistencia del beneficio del PCON en la disminución del tamaño del infarto publicada en la literatura reciente y el efecto neutro sobre la OMV deberán ser tenidos en cuenta a la hora de llevar a cabo dichos estudios.

CONCLUSIONES

El postcondicionamiento isquémico no reduce significativamente la aparición de la obstrucción microvascular en el infarto de miocardio con elevación del ST reperfundido.

FINANCIACIÓN

El presente estudio fue patrocinado por el “Instituto de Salud Carlos III” (subvención PI1102323), la “Conselleria de Educaciò, Cultura i Esport de la Generalitat Valenciana” (beca PROMETEO/2013/007) y el “RegensburgerForschungsförderung in der Medizin” (ReForM).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lassen J.F., Botker H.E., Terkelsen C.J. Timely and optimal treatment of patients with STEMI. *Nat Rev Cardiol 2013;* 10: 41-48.
2. Jaffe R., Dick A., Strauss B.H. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv 2010;* 3: 695-704.
3. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation 1998;* 97: 765-772.
4. Bodí V., Sanchís J., Núñez J., Mainar L., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V. et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging 2009;* 2: 835-842.
5. Bodí V., Husser O., Sanchís J., Núñez J., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V. et al. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning: comparison at cardiac MR imaging. *Radiology 2010;* 255: 755-763.
6. Granfeldt A., Lefer D.J., Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res 2009;* 83: 234-246.
7. Vinten-Johansen J., Yellon D.M., Opie L.H. Postconditioning: A simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. *Circulation 2005;* 112: 2.085-2.088.
8. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003*; 285: 579-588.
9. Yang X.M., Proctor J.B., Cui L., Krieg T., Downey J.M., Cohen M.V. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol 2004;* 5: 1.103-1.110.
10. Tsang A., Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. Postconditioning: A form of ''modified reperfusion'' protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway. *Circ Res 2004;* 95: 230-232.
11. Kin H., Zhao Z.Q., Sun H.Y., Wang N.P., Corvera J., Halkos M. et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res 2004;* 62: 74-85.
12. Sörensson P., Saleh N., Bouvier F., Bohm B., Settergren M., Caidahl K. et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart 2010;* 96: 1.710-1.715.
13. Staat P., Rioufol G., Piot C., Cottin Y., Tri Cung T., L'Huillier I. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation 2005;* 112: 2.143-2.148.
14. Thibault H., Piot C., Staat P. Long-Term Benefit of Postconditioning. *Circulation 2008;* 117: 1.037-1.044.
15. Lonborg J., Holmvang L., Kelbæk H., Vejlstrup N., Jorgensen E., Helqvist S. et al. ST-Segment resolution and clinical outcome with ischemic postconditioning and comparison to magnetic resonance. *Am Heart J 2010;* 160: 1.085-1.091.
16. Thuny F., Lairez O., Roubille F. Post-Conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 2012;* 59: 2.175-2.181.
17. Freixa X., Bellera N., Ortiz-Pérez J.T., Jiménez M., Pare C., Bosch X. et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal 2012;* 33: 103-112.
18. Tarantini G., Favaretto E., Marra M.P. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial. *Int J Cardiol 2012;* 162: 33-38.
19. Bardaji A., Bodi V., Bover R. Comments on the ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol 2013;* 66: 5-11.
20. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., Cairns R., Murphy S.A., de Lemos J.A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation 2000:* 102; 2.031-2.037.
21. Van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation 1998;* 97: 2.302-2.306.
22. Bodí V., Sanchís J., López-Lereu M.P., Losada A., Núñez J., Pellicer M. 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: 1.747-1.752.
23. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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. *Int J Cardiovasc Imaging 2002;* 18: 539-542.
24. Bodí V., Sanchís J., Mainar L. Right ventricular involvement in anterior myocardial infarction: a translational approach. *Cardiovasc Res 2010;* 87: 601-608.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

¿MEJORA LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA LA REALIZACIÓN DE UNA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA 6 MESES TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST?

Valero Picher E.[1], Bonanad Lozano C.[1], Monmeneu Menadas J.V.[2], López Lereu M.P.[2], Sanchís Forés J., Núñez Villota J.[1], Chorro Gascó F.J.[1], Bodí Peris V.[1]

[1] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia.
[2] Unidad de Imagen Cardíaca, ERESA, Valencia.

OBJETIVOS:

Determinar si la realización de una resonancia magnética cardiaca (RMC) 6 meses tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), añade información pronóstica a la realizada en la primera semana para predecir eventos cardiacos mayores adversos (ECMA, muerte cardiaca y reingreso por infarto no-fatal o insuficiencia cardiaca).

MÉTODOS:

Se realizó una RMC a 250 pacientes con IAMEST en la primera semana y a los 6 meses. Se determinó el tamaño del infarto, definido como el % del ventrículo izquierdo con realce tardío de gadolinio (TI) y como el número de segmentos con necrosis transmural (NT). Se definieron los ECMA tardíos, como aquellos que aparecieron al menos 6 meses tras el IAMEST.

RESULTADOS:

Durante una mediana de seguimiento de 164 semanas (74-242), ocurrieron 23 ECMA tardíos. En la RMC realizada en la primera semana y en el sexto mes, se evidenció que los ECMA tardíos se asociaban con un mayor TI y una mayor mediana de NT (p entre 0,03 y <0,0001). La tasa cruda de ECMA de acuerdo a la mediana de TI fueron (>mediana vs <mediana, 1ª semana: 14% vs 5%, p=0,02; 6 meses: 14% vs 5%, p=0,02) y de la NT (>mediana vs <mediana, 1ª semana: 14% vs 4%, p=0,007; 6 meses 12% vs 5%, p=0,053). El área bajo la curva para predecir ECMA por parte de la RMC a la 1ª semana fue comparable con la RMC del 6° mes (0,810 [0,754-0,858] vs. 0,767 [0,707-0,819], p=0,14). En una regresión de Cox tras ajustar por las características basales, angiográficas y todos los índices de RMC, el único predictor independiente de ECMA tardíos fue la NT de la primera semana (HR 1,36 IC 95% [1,17-1,58], p<0,0001, por segmento).

CONCLUSIONES:

Repetir la RMC a los 6 meses de un IAMEST no ofrece mayor valor pronóstico que el obtenido con la RMC a la semana del infarto. El índice de RMC que de manera más potente se asocia al pronóstico es la extensión de la necrosis transmural en la primera semana.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es la técnica de imagen idónea para la evaluación de los pacientes tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST)[1, 2]. El valor pronóstico de llevar a cabo una RMC en la fase post-aguda de un IAMEST (alrededor de la primera semana tras el infarto) ha sido bien establecido y demostrado[3, 4]. Además, el uso de realce tardío de gadolinio (RTG) para determinar diversos parámetros, como el tamaño del infarto y la obstrucción microvascular (OMV), ha demostrado tener un importante valor en la predicción de eventos cardiacos mayores adversos (ECMA) tanto en términos de una mayor tasa de eventos como de un mayor remodelado ventricular adverso[3, 5].

Los estudios en los que se ha evaluado el valor de repetir de forma seriada las exploraciones de RMC, utilizan mayoritariamente el marco de tiempo desde el 4º al 6º mes tras un IAMEST, y han demostrado importantes hallazgos entre los que destaca principalmente la disminu-

Comunicación presentada en la **1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Murciana y Valenciana de Cardiología**, Murcia Mayo 2013.

Premio Ferrer Farma Hospitales a la mejor comunicación sobre Cardiopatía Isquémica.

Recibida el 27 de Diciembre de 2013. Aceptada para publicación el 19 de Enero de 2014.

Correspondencia: Ernesto Valero Picher.
Serv. Cardio. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Av Blasco Ibáñez, 17 - 46010 VALENCIA.
e-mail: ernestovaleropicher@hotmail.com

ción del tamaño del infarto y la desaparición de la OMV[5-7]. Sin embargo, el valor pronóstico que puede tener el tamaño del infarto en el sexto mes, más allá de la información obtenida en la primera semana, nunca ha sido evaluado.

Es por ello que el objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si la realización de una RMC 6 meses tras un IAMEST añade información pronóstica a la realizada en la primera semana para predecir ECMA (muerte cardiaca y reingreso por infarto no-fatal o insuficiencia cardiaca).

METODOLOGÍA

Grupo de estudio

Se incluyeron prospectivamente a 355 pacientes ingresados en nuestro hospital de forma consecutiva con un primer episodio de IAMEST, desde noviembre 2006 hasta diciembre 2010. De estos, a 309 se les realizó una RMC a la semana del infarto, y a 250 se les repitió dicha exploración a los 6 meses. Los motivos por los que algunos pacientes fueron excluidos se reflejan en la figura 1. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos. El estudio fue realizado de acuerdo a la declaración de Helsinki.

La estrategia de reperfusión y el tratamiento médico administrado se dejó a decisión de los cardiólogos clínicos. 30 pacientes (12%) no recibieron ningún tratamiento de reperfusión en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas debido mayoritariamente al retraso en la primera atención médica, y se llevó a cabo intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario en 85 pacientes (34%). Se realizó estrategia farmacoinvasiva[8], que consiste en la administración de trombolisis más angiografía de rutina, en 137 pacientes (54%) de los que 31 fueron sometidos a angioplastia de rescate.

La gradación del flujo Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) y el Blush miocárdico post-ICP fue analizado por un observador experimentado e independiente, de forma ciega para los resultados de RMC, mediante el uso de software estándar (Integris HM3000, Phillips, Best, Holanda). Se consideraron normal el flujo TIMI 3 y el Blush miocárdico 2-3.

Estudio de RMC

Se analizó a todos los pacientes mediante un equipo de 1.5 Teslas (Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania) de acuerdo a nuestro protocolo de estudio[7, 9, 10]. Todas las imágenes se adquirieron utilizando una bobina de superficie acoplada en fase, en apnea y con sincronización cardíaca.

Las imágenes de cine se adquirieron en reposo en las vistas de dos, tres y cuatro cámaras, y eje corto utilizando una secuencia de precesión libre en el estado estacionario (tiempo de repetición/tiempo de eco, 3,2/1,6 ms;

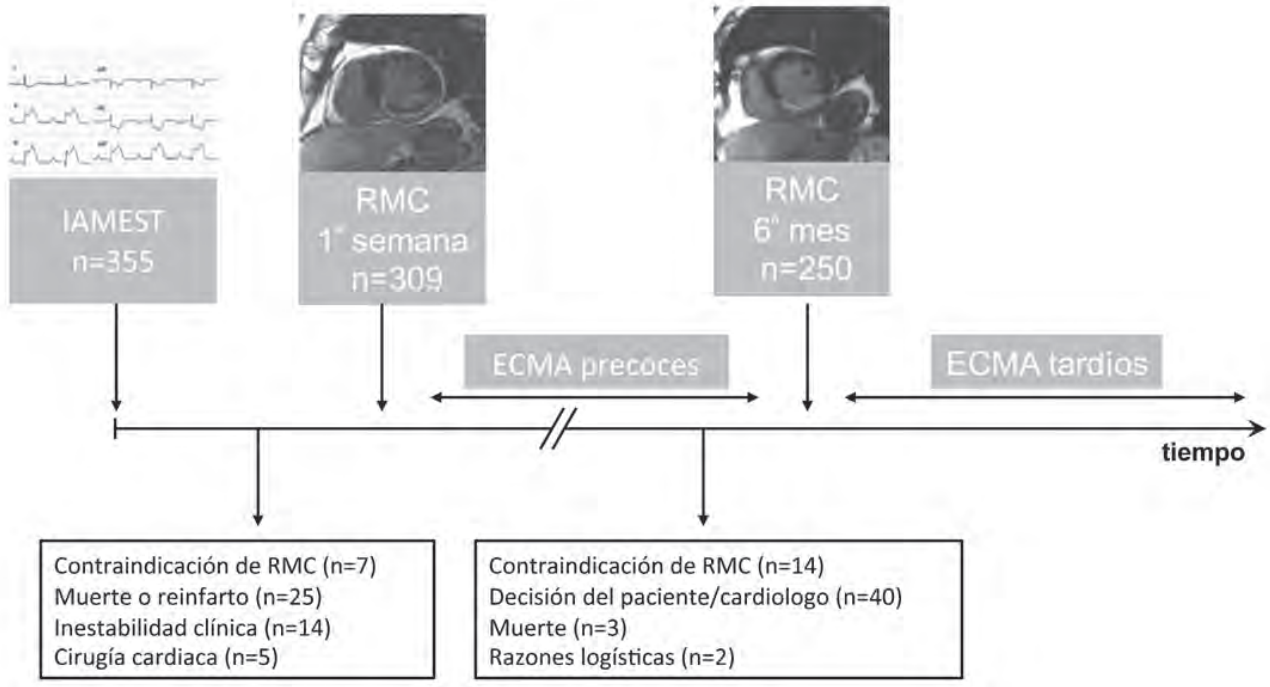


***Figura 1**. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y diseño del estudio*

ángulo de excitación, 61°; matriz 256 x 128; campo de visión, 320 x 270 mm; espesor de corte, 6 mm; resolución temporal, 26 ms).

La imagen de realce tardío se adquirió 10 min después de la inyección de contraste en las mismas localizaciones evaluadas para las imágenes de cine en reposo (secuencia de precesión libre en el estado estacionario con recuperación de la inversión segmentada; tiempo de repetición/tiempo de eco, 2,5/1,1 ms; ángulo de excitación, 50°; matriz, 195 x 192; campo de visión, 340 x 235 mm; espesor de corte, 6 mm). El tiempo de inversión se ajustó para anular la señal del miocardio normal.

Análisis de los datos de RMC

Los estudios de RMC fueron analizados por un observador experimentado de forma ciega para todos los datos de los pacientes y utilizando una herramienta-software personalizada (QMASS MR, 6.1.5, Me dis, Leiden, Holanda). Se cuantificaron los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (ml/m^2), así como la fracción de eyección (método de Simpson, %) y la masa ventricular (g/m^2) por planimetría directa de los contornos del ventrículo izquierdo (VI) en las imágenes de cine de eje corto en reposo.

Se definió la presencia de RTG si la intensidad de la señal en las secuencias de RTG era >2 desviaciones estándar con respecto a la áreas no infartadas. El tamaño del infartó se definió de 2 formas distintas: 1) el porcentaje de la masa de VI con RTG (TI) y 2) el número de segmentos con necrosis transmural (NT, definida como la captación tardía de gadolinio en más del 50% del grosor de la pared) de acuerdo al modelo de 17 segmentos[11]. Se determinó también el número de segmentos con OMV (definida como el % de la masa del VI con ausencia de RTG en el centro de una zona infartada). En nuestro grupo, la variabilidad intra-observador en la determinación de los parámetros de RMC es menor del 5%[13, 14].

Objetivos y seguimiento

El seguimiento de los pacientes incluidos fue llevado a cabo por dos cardiólogos y dos enfermeras experimentadas y se actualizaba de acuerdo a la visita del paciente en consultas externas y/o entrevista telefónica. Para registrar un evento, se requería el consenso entre los dos cardiólogos.

Los objetivos de nuestro estudio fueron los ECMA tardíos, definidos como un objetivo combinado de muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio no-fatal y hospitalización por insuficiencia cardiaca, cualquiera que ocurriera primero, siempre y cuando se produjeran tras la realización de la RMC del 6º mes (figura 1).

La muerte cardíaca se definió como toda aquella muerte debida a infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias malignas o muerte súbita. La muerte súbita inesperada e inexplicada también se consideró como muerte cardíaca El infarto agudo de miocardio y hospitalización por insuficiencia cardiaca se definieron de acuerdo con las recomendaciones actuales[15, 16]. Pacientes que presentaron un ECMA precoz (infarto agudo de miocardio no-fatal y hospitalización por insuficiencia cardiaca antes de realizarse la RMC del 6º mes), no fueron excluidos del análisis posterior de ECMA tardíos.

Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como la media ± desviación estándar, y se compararon mediante el test de la t de Student para muestras apareadas y no apareadas, según correspondiera. Los datos no paramétricos, expresados como mediana y rangos intercuartílicos (25-75), se compararon con el test de U de Mann-Whitney o el test de Wilcoxon según fuera lo apropiado. Los porcentajes se compararon con el test de la Chi-cuadrado o el Test exacto de Fisher según correspondiera. La asociación de todas las variables de RMC con los ECMA se realizó de acuerdo con el modelo de regresión proporcional de Cox y se llevó a cabo un análisis multivariado ajustado por las características basales de los pacientes y los índices de RMC. El valor predictivo del modelo de Cox se evaluó mediante la comparación del test estadístico C de Harrell antes y después de incluir el tamaño del infarto por separado, y todos los datos de los índices de RMC de la 1ª semana y el 6º mes. Las curvas de supervivencia en el tiempo, se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier y se compararon con el test de log rank. Las variables con un valor de $p<0,2$ en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado. Se requirió una significancia de 0,05 para que una variable fuera incluida en el modelo multivariado final. Se obtuvieron las hazard *ratio* (HR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las áreas bajo la curva ROC fueron comparadas. La tasa cruda de ECMA se calculó de acuerdo a la mediana del tamaño del infarto. La significación estadística se estableció con un valor de $p<0,05$. Se utilizaron los paquetes de estadística SPSS (Versión 13.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y STATA (Versión 11.0, StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población a estudio y características basales

La mediana de seguimiento fueron 164 semanas (74-242). En la fase temprana tras el IAMEST (desde la 1ª semana hasta el 6º mes), se produjeron 15 ECMA (3 muertes cardiacas, 3 infartos no-fatales y 9 reingresos por insuficiencia cardiaca). Mientras que posteriormente se detectaron 23 ECMA tardíos (8 muertes cardiacas, 12 in-

fartos no-fatales y 8 reingresos por insuficiencia cardiaca).

Las características basales de la población estudiada de acuerdo a la incidencia de ECMA se muestran en la tabla 1. Los pacientes con ECMA tardíos presentaban una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria previa (17% vs 3%, p=0,001), una mayor mediana del pico de creatin kinasa-MB (333 [178-500] ng/ml vs 195 [84-307], p=0,007) y una tasa significativamente mayor de IAMEST anteriores (83% vs 53%, p=0,006). Además, se observó un Blush miocárdico 2-3 post-ICP significativamente menor en los pacientes con ECM tardíos (57% vs. 78%, p=0,02).

RMC en la 1ª semana y el 6º mes

La evolución temporal de los índices de RMC desde la 1ª semana hasta el 6º mes se muestran en la tabla 2. Se observó una mejoría significativa de la fracción de eyección del VI (FEVI, 52±13% vs 55±14%, Δ3% [-3-9], p<0,001) y una regresión de la masa del VI (72±66 vs 17±17 g/m2, Δ-6 [-13-1], p<0,001).

El tamaño del infarto, definido como TI y como el número de segmentos con NT, disminuyó considerablemente (figura 2). Por el contrario, los volúmenes del VI no cambiaron significativamente, aunque si que se observó una tendencia hacia un menor volumen telesistólico del VI en el 6º mes (p=0,07).

Indices de RMC según ECMA tardíos

Los índices de RMC en la 1ª semana y 6º mes, de acuerdo con la aparición de ECMA tardíos se presenta en la tabla 3. En ambos momentos, los pacientes con ECMA tardíos presentaron de forma significativa una menor FEVI (1ª semana: 43±13% vs 53±12%, p<0,001; 6º mes: 45±16% vs 56±14, p<0,001). Además, los pacientes con ECMA tardíos presentaron significativamente un mayor TI y una mayor mediana del número de segmentos con NT, en comparación con los pacientes sin ECMA tardíos (p entre 0,03 y <0,001). Los volúmenes del VI, su masa y el número de segmentos con OMV no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos ni en ambos mo-

Tabla 1 - *Características de la población estudiada de acuerdo a la incidencia de ECMA tardíos.*

	Todos los pacientes (n=250)	Con ECMA tardíos (n=23)	Sin ECMA tardíos (n=227)	p
Edad (años)	*58±12*	*59±13*	*58±12*	*0,8*
Sexo masculino (%)	*206 (83)*	*21 (91)*	*185 (82)*	*0,2*
Diabetes (%)	*40 (16)*	*2 (9)*	*38 (17)*	*0,3*
Hipertensión (%)	*111 (45)*	*10 (44)*	*101 (45)*	*0,9*
Hipercolesterolemia (%)	*94 (38)*	*9 (39)*	*85 (37)*	*0,9*
EAC previa (%)	*11 (4)*	*4 (17)*	*7 (3)*	*0,001*
Tabaquismo activo (%)	*153 (61)*	*16 (70)*	*136 (60)*	*0,4*
FC (latidos por minuto)	*81±20*	*93±28*	*80±19*	*0,03*
TAS (mmHg)	*127±27*	*125±29*	*127±26*	*0,7*
Clase Killip >1	*26 (10)*	*1 (5)*	*25 (11)*	*0,4*
Angioplastia primaria en las primeras 12h (%)	*84 (34)*	*6 (26)*	*78 (34)*	*0,4*
Trombolisis en las primeras 12h (%)	*136 (54)*	*16 (70)*	*120 (53)*	*0,1*
Angioplastia de rescate (%)	*31 (12)*	*4 (17)*	*27 (12)*	*0,5*
Reperfusión en las primeras 12h (%)	*220 (88)*	*22 (96)*	*198 (87)*	*0,2*
Tiempo hasta la reperfusión (min)	*246±172*	*269±188*	*243±170*	*0,5*
Mediana de resolución del segmento ST (%)	*84 [63-100]*	*71 [50-86]*	*85 [64-100]*	*0,05*
Mediana del pico de CK-MB (ng/ml)	*199 [88-337]*	*333 [178-500]*	*195 [84-307]*	*0,007*
Lesión en ADA proximal (%)	*69 (27)*	*10 (44)*	*59 (26)*	*0,07*
Infarto anterior (%)	*139 (56)*	*19 (83)*	*120 (53)*	*0,006*
Blush miocárdico 2-3 post-ICP (%)	*190 (76)*	*13 (57)*	*177 (78)*	*0,02*
Flujo TIMI 3 post-ICP (%)	*231 (92)*	*23 (100)*	*208 (92)*	*0,2*

Abreviaturas:
ECMA: eventos cardiacos mayors adversos, EAC: enfermedad arterial coronaria, FC: frecuencia cardiaca, TAS: tension arterial sistólica, ADA: arteria descendente anterior, TIMI:Thrombolysis in Myocardial Infarction, ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Tabla 2. *Evolución temporal de los índices de RMC desde 1ª semana hasta 6º mes (n=250)*

	1ª semana	6º mes	Δ	p
Fracción de eyección del VI (%)	52±13	55±14	3 [-3-9]	<0,001
Volumen tele-diastólico VI (ml/m2)	80±24	79±25	-1 [-11-12]	0,7
Volumen tele-sistólico VI (ml/m2)	39±21	38±23	-3 [-8-5]	0,07
Masa VI (g/m2)	72±17	66±17	-6 [-13-1]	<0,001
OMV (nº de segmentos)	0 [0-2]	0 [0-0]	0 [-2-0]	<0,001
NT (nº de segmentos)	4 [2-5]	3 [1-5]	0 [-1-0]	<0,001
TI (% de la masa del VI)	22±15	18±13	-3 [-7-1]	<0,001

Abreviaturas: *RMC: resonancia magnética cardiaca, VI: ventrículo izquierdo, OMV: obstrucción microvascular, NT: necrosis transmural, TI: tamaño del infarto.*

mentos. Los cambios en los índices de RMC (expresados como Δ) no mostraron ninguna diferencia significativa entre ambos grupos (tabla 3).

Tamaño del infarto y ECMA en la 1ª semana vs 6º mes

Los pacientes se categorizaron de acuerdo a la mediana del TI (1ª semana: 19% de la masa del VI; 6º mes: 17%) y al número de segmentos con NT (1ª semana: 4 segmentos; 6º mes: 3). La tasa cruda de ECMA de acuerdo a la mediana del TI fueron (>mediana vs <mediana, 1ª semana: 14% vs 5%, p=0,02; 6 meses: 14% vs 5%, p=0,02) y de la NT (>mediana vs <mediana, 1ª semana: 14% vs 4%, p=0,007; 6 meses 12% vs 5%, p=0,053). La supervivencia libre de ECMA tardíos de acuerdo a estos valores de corte se representan en la figura 3.

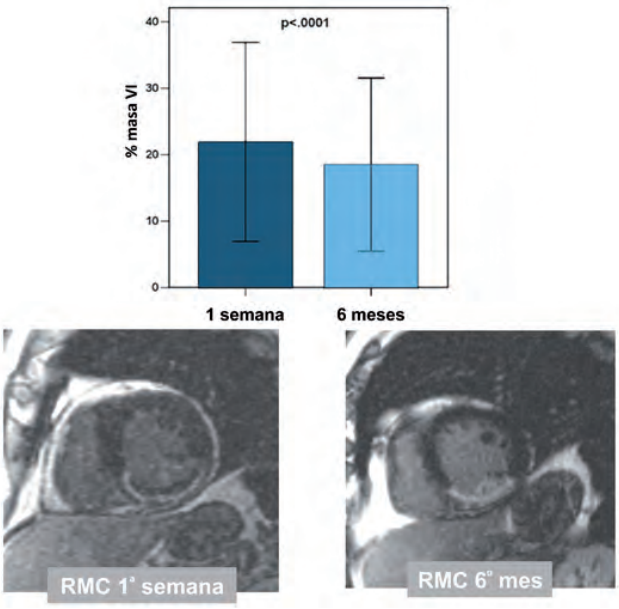


Figura 2*. Disminución del tamaño del infarto desde la 1ª semana hasta el 6º mes.*

Predictores de ECMA tardíos en las RMC de la 1ª semana y 6º mes

El área bajo la curva ROC para predecir ECMA tardíos por parte de la RMC de la 1ª semana fue comparable y superponible a la de la RMC del 6º mes (0,810 [0,754-0,858] vs 0,767 [0,707-0,819], p=0,14, figura 4). Se realizó una regresión de Cox ajustando por todas las características basales, clínicas y angiográficas. En el primer modelo se incluyeron sólo las variables disponibles de la RMC de la 1ª semana y se observó que el único predictor independiente de ECMA tardíos fue el número de segmentos con NT (HR 1,36 IC 95% [1,17-1,58], p<0,0001, por segmento). Además, se evidenció que la presencia de enfermedad arterial coronaria previa fue la única característica basal que se asoció a ECMA tardíos (HR 13,0 IC 95% [3,6-47,8], p<0,001). La incorporación al modelo de las variables de la RMC del 6º mes, no modificó los resultados obtenidos en el primer modelo, permaneciendo el número de segmentos con NT de la RMC de la 1ª semana como el único predictor independiente de ECMA tardíos.

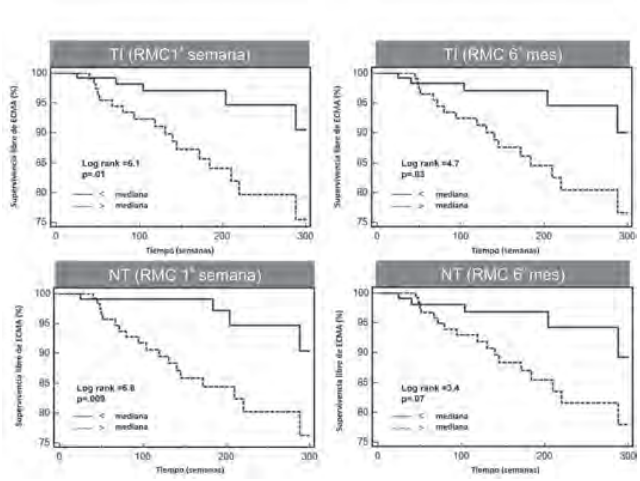


Figura 3. *Supervivencia libre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier).*

Tabla 3. *Índices de RMC en la 1ª semana y el 6º mes de acuerdo a la aparición de ECMA tardíos.*

	Con ECMA tardíos (n=23)	Sin ECMA tardíos (n=227)	p
RMC 1ª semana			
Fracción de eyección del VI (%)	43±13	53±12	<0,001
Volumen tele-diastólico VI (ml/m2)	75±25	80±23	0,3
Volumen tele-sistólico VI (ml/m2)	44±23	39±20	0,3
Masa VI (g/m2)	74±20	71±16	0,4
OMV (nº de segmentos)	0 [0-3]	0 [0-2]	0,7
NT (nº de segmentos)	6 [4-9}	3 [1-5]	<0,0001
TI (% de la masa del VI)	32±17	21±14	0,001
RMC 6º mes			
Fracción de eyección del VI (%)	45±16	56±14	<0,001
Volumen tele-diastólico VI (ml/m2)	79±33	79±25	0,9
Volumen tele-sistólico VI (ml/m2)	47±29	37±22	0,1
Masa VI (g/m2)	71±22	66±16	0,2
OMV (nº de segmentos)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,5
NT (nº de segmentos)	5 [2-6]	3 [1-5]	0,005
TI (% de la masa del VI)	28±15	17±13	<0,001
Δ Fracción de eyección del VI (%)	0 [-4-10]	3 [-3-8]	0,7
Δ Volumen tele-diastólico VI (ml/m2)	2 [-8-13]	-2 [-12-11]	0,2
Δ Volumen tele-sistólico VI (ml/m2)	0 [-5-12]	-3 [-9-5]	0,1
Δ Masa VI (g/m2)	-3 [-7-1]	-6 [-13-1]	0,3
Δ OMV (nº de segmentos)	0 [-3-0]	0 [-2-0]	0,9
Δ NT (nº de segmentos)	0 [-3-0]	0 [-1-0]	0,1
Δ TI (% de la masa del VI)	-4 [-10-4]	-3 [-7-1]	0,9

Abreviaturas: *RMC: resonancia magnética cardiaca, ECMA: eventos cardiacos mayors adversos, VI: ventriculo izquierdo, OMV: obstrucción microvascular, NT: necrosis transmural, TI: tamaño del infarto.*

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analiza si repetir una RMC 6 meses tras un IAMEST añade información pronóstica a la RMC realizada en la primera semana para predecir ECMA. El principal hallazgo del estudio es que la realización seriada de una RMC a los 6 meses de un IAMEST no ofrece mayor valor pronóstico que el obtenido con la RMC a la semana del infarto.

Además, observamos que el tamaño del infarto, tanto en la RMC de la 1ª semana como la del 6º mes, se asociaba a ECMA tardíos. Sin embargo obtuvimos que el índice de RMC que de manera más potente se asociaba al pronóstico era la extensión de la NT en la primera semana.

Valor pronóstico de la RMC tras un IAMEST

El valor pronóstico de realizar un estudio de RMC tras un IAMEST ha sido bien establecido y demostrado[1]. Entre los distintos parámetros valorados en un estudio de RMC con RTG destacan, el tamaño del infarto y la OMV[5, 17]. Nuestro grupo ya ha demostrado, que la información

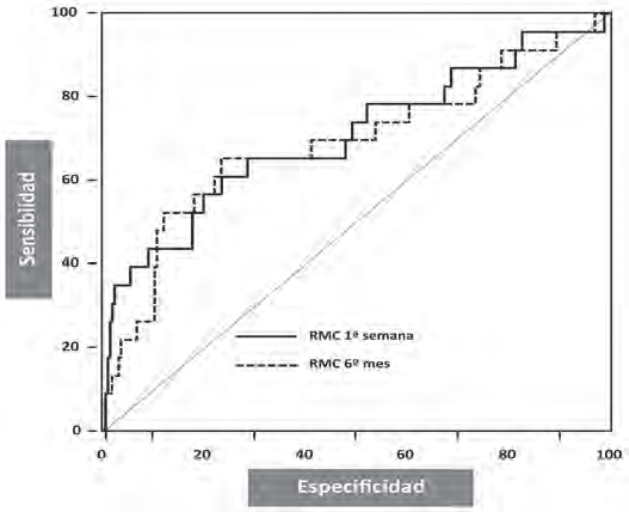


Figura 4. *Área bajo la curva para predecir ECMA tardíos por parte de las RMC de la 1ª semana y 6º mes.*

obtenida de la RMC realizada en la 1ª semana después de un IAMEST, particularmente el tamaño del infarto y la OMV, tiene un importante valor pronóstico[3]. Además, la realización de una RMC post-infarto también se ha utilizado para predecir la recuperación de la función sistólica en casos con miocardio aturdido[14]. En el actual estudio, se analizó el valor de llevar a cabo un estudio de RMC en la 1ª semana tras un infarto para predecir ECMA tardíos (definidos como todos aquellos ECMA que a partir del sexto mes post-infarto en adelante). El número de segmentos con NT en la RMC resultó ser el predictor más potente de ECMA tardíos. Estos resultados están en la misma línea que otros estudios que también han identificado a la extensión del infarto transmural como el factor pronóstico más determinante tras un IAMEST[1, 3, 18].

Valor de las exploraciones seriadas por RMC tras un IAMEST

Diversos estudios, en los que se llevan a cabo exploraciones seriadas de RMC con RTG, han demostrado que el tamaño del infarto disminuye en las primeras semanas o meses tras el infarto[5, 6]. Además, dicha evolución implica una desaparición de la OMV en la gran mayoría de los casos[7]. Sin embargo, aún no ha sido evaluado si el tamaño del infarto residual en las RMC de seguimiento o la magnitud de la regresión del tamaño del infarto, ofrecen un valor pronóstico adicional a la información obtenida en la RMC realizada en la 1ª semana. Además, en tiempos de dificultades económicas, la cuestión de realizar estudios adicionales de RMC con fines pronósticos ha adquirido especial importancia.

Nuestro grupo sistemáticamente realiza una RMC en la primera semana y el 6º mes tras un IAMEST en un población no seleccionada, y evaluamos el valor pronóstico del tamaño del infarto durante el seguimiento a largo plazo. Nuestros datos muestran que en ambos casos, tanto en la RMC de la 1ª semana como la del 6º mes, el tamaño del infarto se asocia de forma significativa a ECMA tardíos durante el seguimiento. Sin embargo, tras ajustar por todas las características basales, angiográficas y teniendo en cuenta todos los índices de RMC, observamos que ninguna variable de la RMC del 6º mes prevaleció en el análisis multivariado. El único predictor independiente de ECMA tardíos fue el número de segmentos con NT en la RMC de la 1ª semana, y estos resultados concuerdan con otros estudios en los que se ha demostrado el valor de la NT con fines pronósticos[1, 3, 18].

Momento idóneo de realización de la RMC tras un IAMEST

Las exploraciones de RMC post-infarto se suelen llevar a cabo principalmente alrededor de la primera semana tras el infarto[3, 4], y las guías de actuación clínica actuales recomiendan la realización de una RMC previa al alta, entre otras técnicas de imagen, para evaluar la viabilidad miocárdica[19]. La primera semana tras el infarto parece ser el momento ideal para valorar el estado de la microcirculación[20]. El presente estudio muestra por primera vez que, en cuanto a lo que se refiere al pronóstico, la realización de una RMC posteriormente en el tiempo no ofrece información adicional. Estos resultados destacan la importancia pronóstica de realizar una RMC en la primera semana tras un IAMEST. Aunque no es objeto del presente estudio, la RMC realizada en la primera semana además aporta información adicional, como son los parámetros derivados de las secuencias en T2. Estos parámetros son el edema miocárdico y la hemorragia intramiocárdica; parámetros que a su vez han demostrado poseer valor pronóstico en lo que a eventos adversos[21] y remodelado ventricular[22] se refiere. Dado que el edema miocárdico y la OMV desaparecen con el transcurso del tiempo tras un infarto, en estudios de RMC tardíos no es posible valorar estos destacados parámetros.

Por otra parte, el estudio por RMC en la fase post-aguda del IAMEST permite, evidentemente, predecir el pronóstico de los pacientes a corto plazo. La importancia de esta cuestión, se pone de manifiesto al evidenciar que en nuestro estudio se produjeron 15 ECMA antes de realizar la RMC del 6º mes.

De acuerdo con los datos obtenidos en el presente estudio, podemos llegar a diferentes conclusiones de utilidad para la práctica clínica: La realización de un estudio de RMC en la primera semana tras un IAMEST ofrece el mayor valor en cuanto a lo que a pronóstico se refiere. El predictor independiente más importante para predecir ECMA tardíos tras un IAMEST es el número de segmentos con NT en la RMC de la primera semana. Aunque se asocia individualmente con los ECMA, repetir la RMC a los 6 meses de un IAMEST no ofrece mayor valor a la hora de predecir eventos adversos durante el seguimiento. Por lo tanto, la repetición de rutina de una RMC en el 6º mes post-infarto con fines pronósticos, no parece factible. No obstante, hay que destacar que en determinados casos, la repetición de la RMC durante el seguimiento tras un IAMEST puede estar justificada con el fin de evaluar el remodelado ventricular, la lesión miocárdica residual, la viabilidad e isquemia, así como la función sistólica global.

CONCLUSIONES

Por tanto, concluimos que repetir la RMC a los 6 meses de un IAMEST para valorar el tamaño del infarto, aunque se asocia a ECMA tardíos durante el seguimiento, no ofrece mayor valor pronóstico que el obtenido con la RMC a la semana del infarto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodí V., Sanchís J., López-Lereu M.P., Losada A., Núñez J., Pellicer M. 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(9): 1.747-1.752.
2. Hombach V., Merkle N., Kestler H.A., Torzewski J., Kochs M., Marx N. et al. Characterization of patients with acute chest pain using cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol 2008;* 97(10): 760-767.
3. Bodí V., Sanchís J., Núñez J., Mainar L., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V. et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging 2009;* 2(7): 835-842.
4. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation 1998;* 97(8): 765-772.
5. Hombach V., Grebe O., Merkle N., Waldenmaier S., Hoher M., Kochs M. et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J 2005;* 26(6): 549-557.
6. Orn S., Manhenke C., Greve O.J., Larsen A.I., Bonarjee V.V., Edvardsen T. et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J 2009;* 30(16): 1978-1985.
7. Bodí V., Sanchís J., López-Lereu M.P., Núñez J., Sánz R., Palau P. et al. Microvascular perfusion 1 week and 6 months after myocardial infarction by first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart 2006;* 92(12): 1.801-1.807.
8. Bodí V., Rumiz E., Merlos P., Núñez J., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V. et al. One-week and 6-month cardiovascular magnetic resonance outcome of the pharmacoinvasive strategy and primary angioplasty for the reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol 2011;* 64(2): 111-120.
9. Bodí V., Sanchís J., López-Lereu M.P., Núñez J., Mainar L., Pellicer M. et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J 2007;* 153(4): 649-655.
10. Bodí V., Sanchís J., López-Lereu M.P., Núñez J., Mainar L., Monmeneu J.V. et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol 2007;* 50(12): 1.174-1.179.
11. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. 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(4): 539-542.
12. Husser O., Bodí V., Sanchís J., Núñez J., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V. et al. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *Int J Cardiol 2011.*
13. Monmeneu J.V., Bodí V., Sanchís J., López-Lereu M.P., Mainar L., Núñez J. et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of edema after ST-elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol 2009;* 62(8): 858-866.
14. Bodí V., Husser O., Sanchís J., Núñez J., López-Lereu M.P., Monmeneu J.V. et al. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning: comparison at cardiac MR imaging. *Radiology 2010;* 255(3): 755-763.
15. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 2007;* 50(22): 2.173-2.195.
16. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J 2008;* 29(19): 2.388-2.442.
17. Taylor A.J., Al-Saadi N., Bdel-Aty H., Schulz-Menger J., Messroghli D.R., Friedrich M.G. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation 2004;* 109(17): 2.080-2.085.
18. Wu E., Ortiz J.T., Tejedor P., Lee D.C., Bucciarelli-Ducci C., Kansal P. et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart 2008;* 94(6): 730-736.
19. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J 2008;* 29(23): 2.909-2.945.
20. Wu K.C., Kim R.J., Bluemke D.A., Rochitte C.E., Zerhouni E.A., Becker L.C. et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol 1998;* 32(6): 1.756-1.764.

21. Eitel I., Kubusch K., Strohm O., Desch S., Mikami Y., de Waha S. et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging 2011;* 4(4): 354-362.

22. Ganame J., Messalli G., Dymarkowski S., Rademakers F.E., Desmet W., Van de Werf F. et al. Impact of myocardial hemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J 2009;* 30(12): 1.440-1.449.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

ADIPONECTINA RENAL COMO NUEVO BIOMARCADOR DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES ANTI-COAGULADOS ESTABLES CON FIBRILACIÓN AURICULAR.

Orenes E.[1], Marín F.[1], Fernández H.[2], Manzano S.[1], Vílchez J.A.[1], Gallego P.[2], Valdés M.[1], Vicente V.[2], Roldán V.[2], Lip G.Y.H.[3]

[1.]Hosp. Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia. [2.]Hosp. Univ. Morales Meseguer, Murcia.
[3.]Centro de Ciencias Cardiovasculares, Birmingham. Reino Unido.

OBJETIVOS:

Existe una relación clara entre la fibrilación auricular (FA) y la enfermedad renal crónica (ERC), posiblemente porque comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. De esta manera, la ERC se asocia con un aumento de la prevalencia e incidencia de la FA. Sin embargo, existen escasos estudios sobre nuevos biomarcadores que predicen el deterioro de la función renal en pacientes con FA. El objetivo del estudio es analizar la relación de dos biomarcadores (adiponectina e interleukina-6, IL-6) con el deterioro de la función renal en una cohorte de pacientes con FA estable.

MÉTODOS:

Se incluyeron en este estudio 835 pacientes con FA consecutivos, bajo anticoagulación estable de nuestra clínica de anticoagulación ambulatoria (INR 2.0-3.0 durante 6 meses previos). La tasa de filtración glomerular (TFG) se calculó mediante la ecuación de la modificación de la dieta de la Enfermedad Renal (MDRD) en el momento de la inclusión y 2 años más tarde (seguimiento de la función renal en 656 pacientes). Los niveles de adiponectina fueron medidos por inmunoensayo enzimático y los niveles de IL-6 por tecnología automatizada.

RESULTADOS:

Al comienzo del estudio, la TFG media fue de 70,25 ml/min/1,73 m² y 29 pacientes mostraron ERC severa (TFG <30 ml/min/1,73m²) por lo que fueron excluidos del seguimiento en este estudio. Durante el seguimiento, 182 pacientes (28%) mostraron una disminución de la TFG de más de 10 ml/min/1,73m² y en 14 pacientes (2%) se redujo a <30 ml/min/1,73m². En el análisis univariado, la insuficiencia cardíaca, TFG basal, cardiopatía isquémica, valores reducidos de adiponectina y valores aumentados de IL-6 se asociaron con el desarrollo de enfermedad renal crónica grave. En el análisis multivariado, la TFG basal, insuficiencia cardiaca y la concentración de adiponectina mantuvieron su significación.

CONCLUSIONES:

El deterioro de la función renal en los pacientes con FA es un proceso frecuente. La adiponectina predice el desarrollo de enfermedad renal crónica grave, y podría ser considerada como otro evento adverso aterosclerótico en pacientes con FA.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en la práctica clínica[(1)]. Se ha observado que la presencia de FA aumenta de manera independiente en 4 veces el riesgo de sufrir infarto cerebral[(2)]. Además, la enfermedad renal crónica (ERC) severa aumenta el riesgo de caída en FA por un factor de 6[(3)]. Es bien conocido que tanto la FA como la ERC comparten factores de riesgo fisiopatológicos y clínicos como la hipertensión, la diabetes mellitus o la edad entre otros[(4)]. Las guías más recientes para el manejo de pacientes con FA recomiendan el uso de tratamiento anticoagulante en la mayoría de los pacientes, siguiendo la escala de estratificación del riesgo CHA_2DS_2-VASc[(5)]. Sin embargo, pacientes con FA y ERC severa tienen un alto riesgo de sangrado, especialmente si se les están administrando anticoagulantes orales. Los nuevos anticoagulantes tienen una eliminación renal, al menos parcial, y por tanto no se han ensayado en pacientes con ERC severa. Muchas de las moléculas que participan en la FA se pueden detectar en la sangre periférica y son conocidos como biomarcadores[(6)]. Estas moléculas pueden dar más información sobre la fisiopatología de la enfermedad por lo que hay un creciente interés en el estudio y la eva-

Comunicación presentada en la **1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Murciana y Valenciana de Cardiología**, Murcia Mayo 2013.

Premio INSVACOR a la mejor comunicación sobre EPIDEMIOLOGÍA, HTA Y OTROS FRCV.

Recibida el 26 de Diciembre de 2013. Aceptada para publicación el 25 de Febrero de 2014.

Correspondencia: Dr. Francisco Marín.
Serv. Card., Hosp. Univ. Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 - El Palmar (MURCIA).
e-mail: fcomarino@hotmail.com

luación de los biomarcadores para predecir el deterioro de la función renal en pacientes con FA. Además, el deterioro de la función renal puede ser considerado "per se", como un evento adverso[7]. Nuestro grupo ha publicado recientemente un estudio en el que se observa que la función renal no es estable en el tiempo y se asocia a eventos en el pronóstico[8]. Por todas estas razones creemos que es necesario el seguimiento de la función renal mediante biomarcadores en pacientes con FA. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado como dos biomarcadores, interleukina-6 (IL-6) y troponina T, predicen la aparición de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad en pacientes anticoagulados con FA[9]. Por otro lado, también hemos demostrado el papel pronóstico de la adiponectina en la aparición de eventos cardiovasculares en mujeres anticoaguladas con FA[10].

No se ha estudiado el papel de los biomarcadores en la predicción del deterioro renal en pacientes con FA. Por esta razón, el principal objetivo de este estudio fue el de analizar dos biomarcadores (IL-6 y adiponectina) en pacientes con FA para determinar el deterioro de la función renal y de esta manera facilitar el manejo de estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Se incluyeron 861 pacientes consecutivos de la consulta ambulatoria de FA. Para homogeneizar la cohorte de pacientes todos ellos mantenían una anticoagulación estable (INR 2-3) durante 6 meses previos. Pacientes con válvulas cardíacas, síndrome coronario agudo, ictus, FA valvular o cualquier inestabilidad hemodinámica, así como pacientes que habían ingresado en el hospital o habían sido sometidos a intervenciones quirúrgicas durante los 6 meses previos fueron excluidos del estudio. Se realizó el seguimiento durante 2 años en la consulta de anticoagulación.

Valoración de la función renal.

Las concentraciones de creatinina sérica se midieron al comienzo del estudio para estimar la tasa de filtración glomerular (eTFG) utilizando la ecuación simplificada MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos dependiendo de su función renal basada en los valores de eTFG: ERC severa (eTFG <30 ml/min/1.73 m^2), ERC moderada (eTFG 30-60 ml/min/1.73 m^2), ERC leve (eTFG 60–90 ml/min/1.73 m^2) y función renal normal (≥90 ml/min/1.73 m^2). Tras los dos años de seguimiento, se volvió a calcular la eTFG usando la misma ecuación. Se definió como empeoramiento en la función renal una caída de eTFG >10 ml/min/1.73 m^2.

Muestras sanguíneas y medidas de laboratorio.

Se obtuvo sangre venosa a primera hora de la mañana sin traumatismo, por parte del personal especializado, con el paciente en ayunas durante >9 horas. Las fracciones de suero se obtuvieron por centrifugación durante 15 minutos a 3.500xg. Las alícuotas se almacenaron a -80ºC. Los niveles séricos de adiponectina se analizaron con un kit comercial (Human HMW Adiponectin/Acrp30, R&D Systems, Inc, Minneapolis, USA). La variación inter-ensayo para la determinación de adiponectina sérica fue de 8,6%, con una dosis mínima detectable media de 0.195 ng/ml. Por otra parte, la concentración de IL-6 sérica se evaluó por electroquimioluminiscencia en un analizador automatizado (Cobas e-601; Roche Diagnostica, Mannheim, Alemania). El coeficiente de variación intra-ensayo para IL-6 fue de 5,6% y el límite inferior de detección de este ensayo fue de 1,5 pg/ml.

Análisis estadístico.

Las variables continuas fueron analizadas para comprobar si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas normales se muestran como media ± desviación estándar, y las no-paramétricas se muestran como mediana (rango intercuartil). Las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentajes). Las comparaciones de los grupos para las variables continuas se realizaron con la prueba t no pareada para muestras independientes o el test U de Mann-Whitney (en caso necesario). La comparación de variables discretas se realizó por la prueba χ^2 o test de Fisher (según fuera apropiado). La correlación entre dos variables continuas se realizó mediante la prueba de Pearson o Spearman (según fuera apropiado). El análisis de la curva ROC se generó para probar la discriminación predictiva de la adiponectina y la IL-6 para identificar asociación con deterioro de la función renal. Construimos áreas bajo la curva ROC de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). El punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad fue elegido para cada caso, según la evaluación de las curvas ROC[11].

Analizamos las variables asociadas con un deterioro significativo de la función renal durante el seguimiento (caída de más del 10 ml/min/1.73 m^2 en el TFG calculada). También exploramos las variables asociadas con el desarrollo de enfermedad renal crónica grave (TFG <30 ml/min/1.73 m^2). El efecto independiente de las diferentes variables sobre el deterioro de la función renal se calculó mediante una regresión logística multivariante, incorporando en el modelo multivariado sólo aquellos valores que mostraron valor de $p<0,15$ en el análisis univariado. Un valor de $p<0,05$ fue aceptado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS.

Al inicio del estudio, 163 pacientes (18.9%) presentaron eTFG normal (>90 ml/min/1,73 m^2), 428 (49.7%) mostraron ERC leve (eTFG 60-90 ml/min/1,73 m^2), 241 (28.0%) tenían ERC moderada (eTFG 30-60 ml/min/1,73 m^2) mientras que 29 (3,4%) presentaron ERC severa (eTFG <30 ml/min/1,73 m^2) (Tabla 1). Los pacientes que mostraron ERC severa al comienzo del estudio fueron excluidos dado el objetivo del estudio era ver la influencia del empeoramiento de la función renal en el desarrollo de FA.

Durante el seguimiento, analizamos los cambios en 656 pacientes, lo que representa el 76,2% de la población al inicio del estudio. De ellos, observamos que 182 pacientes (28%) sufrieron una reducción de la eTFG de ≥10 ml/min/1.73 m^2 a los 2 años. Es importante destacar que 14 pacientes (2%) redujeron su eTFG <30 ml/min/1,73 m^2, desarrollando una ERC severa.

Al analizar las diferentes variables demográficas y clínicas asociadas al deterioro de la función renal, observamos que tanto la presencia de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, filtrado glomerular basal y las concentraciones de adiponectina e IL-6 se asociaron significativamente en el análisis univariado con el empeoramiento de la función renal (Tabla 2). Sin embargo, ni la edad, el sexo, la presencia de hipertensión, diabetes mellitus o ictus se asociaron al deterioro de la función renal.

En el análisis multivariado, la presencia de insuficiencia cardíaca, el filtrado glomerular basal y la concentración reducida de adiponectina mantuvieron su significación mientras que la cardiopatía isquémica y la concentración de IL-6 la perdieron (Tabla 3).

Tabla 1. *Distribución de los pacientes según la eTFG*

Tasa de filtración glomerular (eGFR)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normal (>90 mL./min.)	163	18'9	18'9
Insuficiencia renal leve (60-90 mL/min.)	428	49'7	68'6
Insuficiencia renal moderada (30-60 mL/min.)	241	28	96'6
Insuficiencia renal severa (<30 mL/min.)	29	3'4	100
Total	861	100	

Tabla 2. *Análisis univariado de las variables clínicas asociadas con el deterioro de la función renal.*

Variable	Univariado	
	OR (IC 95%)	p
Insuficiencia Cardíaca	6'60 (1'82-23'92)	0'004
Filtrado Glomerular Basal	4'36 (1'62-11'75)	0'004
Cardiopatía Isquémica	3'19 (1'08-9'37)	0'035
Adiponectina (3066 ng/mL)	5'23 (1'78-15'36)	0'003
IL-6 (4'42 pg/mL)	4'56 (1'39-15'00)	0'012

Tabla 3. *Análisis multivariado de las variables clínicas asociadas con el deterioro de la función renal.*

Variable	Multivariado	
	OR (IC 95%)	p
Insuficiencia Cardíaca	4'29 (1'12-16'46)	0'034
Filtrado Glomerular Basal	3'03 (1'07-8'56)	0'036
Cardiopatía Isquémica	2'47 (0'74-8'19)	0'140
Adiponectina (3066 ng/mL)	4'53 (1'43-14'37)	0'010
IL-6 (4'42 pg/mL)	3'11 (0'90-10'81)	0'074

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

En este estudio, mostramos que en una gran cohorte de pacientes anticoagulados por FA, la TFG se redujo ≥10 ml/min/1,73 m^2 en el 28% de los pacientes, aunque sólo 14 pacientes (2%) desarrollaron enfermedad renal crónica severa (<30 ml/min/1.73 m^2, etapa 4). Por otra parte, también hemos encontrado que la disminución en la adiponectina renal, un marcador establecido para la disfunción endotelial y la aterosclerosis, y el aumento de los niveles de IL-6, un marcador de inflamación, están asociados con un mal pronóstico en los pacientes con FA, con respecto al deterioro de la función renal.

Está claramente demostrado en la literatura como la FA y la ERC comparten factores de riesgo. Un posible vínculo común podría ser la inflamación y la función endotelial. Es importante destacar que los marcadores de inflamación han mostrado predecir la progresión de la disfunción renal[12]. Además, dado que los pacientes con FA muestran un aumento de los niveles de estrés oxidativo y en los marcadores de disfunción endotelial, la FA puede estar implicada en el aumento del riesgo de ERC. Por lo tanto, la asociación entre la FA y la ERC puede reflejar la activación de vías de señalización importantes para la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial que podrían explicar la aterosclerosis acelerada en estos pacientes, lo que provoca una lesión vascular o cardíaca.

Se ha demostrado que los niveles de adiponectina están reducidos en el síndrome metabólico, la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares[13]. Recientemente, se ha observado una relación inversa entre la adiponectina y el tamaño de la aurícula izquierda independientemente de la edad, el sexo, la resistencia a la insulina, y la masa del ventrículo izquierdo[14]. De esta manera, la adiponectina podría tener una influencia en el remodelado cardíaco, uno de los factores que influyen en el desarrollo de FA. Además, el aumento de la adiponectina epicárdica se ha asociado con el mantenimiento del ritmo sinusal después de cirugía cardiaca, lo que refuerza la hipótesis inflamatoria en la patogenia de la FA postoperatoria y puede representar una nueva diana terapéutica para su prevención[15]. Por otro lado, se ha observado que los niveles alterados de adiponectina pueden disminuir la tasa de filtración glomerular y aumentar la albuminuria, que son los cambios fisiopatológicos típicos de la ERC. Específicamente, la exposición del glomérulo a niveles alterados de adiponectina puede aumentar la permeabilidad de los podocitos y causar la hipertrofia de células mesangiales, alterando la tasa de filtración glomerular[16].

Este estudio muestra que el daño renal es un hallazgo frecuente en pacientes con FA, ya que más del 80% de nuestra población anticoagulada con FA muestra ERC. Además, el deterioro de la función renal en estos pacientes es un hecho que no debe ser infravalorado, pudiéndose considerar el desarrollo de ERC severa un evento adverso aterosclerótico más en los pacientes con FA. Por otro lado, la adiponectina puede considerarse como un potencial biomarcador para predecir el desarrollo de ERC severa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orenes-Piñero E., Montoro-García S., Banerjee A., Valdés M., Lip G.Y., Marín F. Pre and post-operative treatments for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Mini Rev Med Chem. 2012;* 12: 1.419-1.431.
2. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke. 1991;* 22: 983-988.
3. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med 2004;* 351: 1.296-1.305.
4. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J *Am Coll Cardiol 2008;* 52: 1.527-1.539.
5. Lip G.Y.H. Chronic renal disease and stroke in atrial fibrillation: balancing the prevention of thromboembolism and bleeding risk. *Europace. 2011;* 13: 145-148.
6. Roldán V., Marín F., Muiña B., Torregrosa J.M., Hernández-Romero D., Valdés M. et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol. 2011;* 57: 2.496-2.504.
7. Kirchhof P., Breithardt G., Aliot E., Khatib S.A., Apostolakis S., Auricchio A. et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace. 2013;* 15: 1.540-1.556.
8. Roldán V., Marín F., Fernández H., Manzano-Fernández S., Gallego P., Valdés M. et al. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol. 2013;* 111: 1.159-1.164.
9. Roldán V., Marín F., Díaz J., Gallego P., Jover E., Romera M. et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost. 2012;* 10: 1.500-1.507.
10. Hernández-Romero D., Jover E., Marín F., Vílchez J.A., Manzano-Fernández S., Romera M. et al. The prognostic role of the adiponectin levels in atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest. 2013;* 43: 168-173.
11. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem 1993;* 39: 561-577.
12. Fried L., Solomon C., Shlipak M., Seliger S., Stehman-Breen C., Bleyer A.J. et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol 2004;* 15: 3.184-3.191.
13. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res. 2005;* 96: 939-949.
14. Ybarra J., Resmini E., Planas F., Navarro-López F., Webb S., Pou J.M. et al. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg. 2009;* 19: 1.324-1.232.
15. Kourliouros A., Karastergiou K., Nowell J., Gukop P., Tavakkoli Hosseini M., Valencia O. et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg. 2011;* 39: 228-232.
16. Briffa J.F., McAinch A.J., Poronnik P., Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol. 2013;* 305: F 1.629-1.636.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

VALOR PRONÓSTICO DE DOS POLIMORFISMOS EN GENES NO SARCOMÉRICOS PARA EL DESARROLLO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.

Orenes E.[1], Hernández D[1], Romero A.I.[1], Caballero L.[1], Martínez M.[2], García A.[2], Andreu J.M.[1], Climent V.[3], Valdés M.[1], Marín F.[1]

[1.] Hosp. Univ. Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia. [2.] Hosp. Gen. Univ., [3.] Alicante. Hosp. Univ. de Elche, Alicante.

OBJETIVOS:

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad clínicamente heterogénea, autosómica dominante. Más de 400 mutaciones contribuyen a la heterogeneidad de la enfermedad, tanto en genes sarcoméricos como en genes no sarcoméricos. En la MCH, el desarrollo de fibrilación auricular (FA) es de suma importancia por su relación con el riesgo embólico y el deterioro de clase funcional. El objetivo de este estudio es analizar el papel de dos polimorfismos en genes no sarcoméricos en el desarrollo de FA en pacientes con MCH.

MÉTODOS:

Se analizaron dos polimorfismos en genes no sarcoméricos [CYP11B2 (-344T>C) y COL1A1 (2046G>T)] en 159 pacientes con MCH y 136 controles. Los pacientes y los controles estaban clínicamente estables a la entrada en el estudio, sin enfermedad isquémica del corazón y sin la presencia de otras comorbilidades que podrían enmascarar el efecto de los polimorfismos analizados. Además, todos ellos se encontraban en ritmo sinusal. El desarrollo de la FA se registró durante una mediana de seguimiento de 49,5 meses y en este período, 39 pacientes desarrollaron FA (24,4%).

RESULTADOS:

La regresión Cox univariada mostró que los pacientes con el polimorfismo -344T>C en el gen CYP11B2 tienen mayor riesgo de caída en FA (p=0,008), mientras que los portadores del alelo polimórfico COL1A1 (2046G>T) mostraron una tendencia hacia un papel protector (p=0,078). En el análisis multivariado, la presencia del alelo T en el gen CYP11B2, la FA previa y un diámetro de la aurícula izquierda ≥42 milímetros fueron predictores independientes de desarrollo de FA (p=0,047; p=0,033; p=0,048; respectivamente).

CONCLUSIONES:

Nuestro análisis revela que el polimorfismo del gen CYP11B2 (-344T> C) es un predictor independiente del desarrollo de FA en los pacientes con MCH.

Comunicación presentada en la **1ª Reunión Conjunta de las Sociedades Murciana y Valenciana de Cardiología**, Murcia Mayo 2013.

Premio SVC a la mejor comunicación sobre ECOCARDIOGRAFÍA Y OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN.

Recibida el 26 de Diciembre de 2013. Aceptada para publicación el 25 de Febrero de 2014.

Correspondencia: Dr. Francisco Marín.
Serv. Cardio., Hosp. Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 - El Palmar (MURCIA). Spain.
E-mail: fcomarino@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza morfológicamente por una marcada hipertrofia de la pared ventricular izquierda sin factores que la promuevan, y microscópicamente por hipertrofia de los cardiomiocitos, desorganización de las miofibrillas y fibrosis[(1)]. La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad genética, autosómica dominante con más de 400 mutaciones descritas en genes del sarcómero[(2)]. Además, es ampliamente conocido que polimorfismos en los genes no sarcoméricos participan en la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad[(3)]. Recientemente, los polimorfismos en los genes que codifican proteínas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y las proteínas asociadas con la síntesis de colágeno han atraído mucho interés[(4)]. Uno de estos polimorfismos, –344C>T en el gen de la aldosterona sintasa (CYP11B2) se ha asociado con un aumento de los niveles de aldosterona en sangre y con un aumento de la hipertrofia cardíaca[(5)], mientras que otro polimorfismo, 2046G>T en el gen del colágeno tipo-I (COL1A1), se ha asociado con una menor densidad ósea y, por tanto, con una menor síntesis de colágeno y fibrosis[(6)].

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en pacientes con MCH[(7)]. El inicio de la FA representa una característica pronóstica adversa de pacientes con MCH, provocando una mayor mortalidad y morbilidad por

el riesgo de embolia y el deterioro de la clase funcional entre otras causas[8]. Por esta razón, el principal objetivo de este estudio fue el de analizar el papel de 2 polimorfismos en genes no sarcoméricos en el desarrollo de fibrilación auricular en pacientes con MCH.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Los dos polimorfismos se analizaron en 159 pacientes de la consulta externa de MCH de tres hospitales del Sureste de España (49'3±14'9 años, 70'6% varones) y 136 controles. Todos los pacientes eran clínicamente estables, sin otras comorbilidades que pudieran enmascarar el efecto de los polimorfismos, como la cardiopatía isquémica. Se realizó un examen clínico completo, incluyendo electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiograma estándar, prueba de esfuerzo (según protocolo de Bruce), Holter-ECG de 24 horas y un estudio de resonancia magnética (RMC) con gadolinio. Todos los pacientes fueron incluidos en el presente estudio después de la RMC, así que los pacientes con marcapasos y DAI fueron excluidos.

El criterio para el diagnóstico de MCH fue la presencia de un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo >15 mm sin una causa que justificara esta hipertrofia, o de acuerdo con los criterios para el diagnóstico de enfermedad familiar en pacientes con al menos un familiar de primer grado que tiene un diagnóstico inequívoco[9]. Un episodio de FA de más de 2 minutos se consideró como desarrollo de FA. Se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes de 49,5 (percentiles 25 y 75: 25,8-77,0) meses. De esta cohorte, 39 pacientes (24,4%) desarrollaron FA durante el seguimiento.

Muestras sanguíneas y medidas de laboratorio

Se obtuvo sangre venosa a primera hora de la mañana sin traumatismo, por parte del personal especializado, con el paciente en ayunas durante >9 horas. La capa leucocitaria se obtuvo por centrifugación durante 15 minutos a 3.500g. Las alícuotas se almacenaron a -80ºC. El ADN se extrajo a partir de sangre periférica usando el DNeasy Tissue Kit y el sistema QIAcube (Qiagen, Valencia, CA, EE.UU.). Después de la extracción de ADN, los productos de PCR se separaron por electroforesis en geles de agarosa al 3% y se visualizaron mediante bromuro de etidio. El análisis de los SNP rs1799998 (CYP11B2) y rs1800012 (COL1A1) fue abordado por discriminación alélica mediante sondas TaqMan PCR en tiempo real (TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA). Los cebadores y las sondas están disponibles comercialmente en Applied Biosystems. Las reacciones de secuenciación se realizaron mediante el kit BygDye terminator vs3.1 cycle sequencing kit (Applied Biosytems) y se analizaron por electroforesis capilar con el 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

Resonancia Magnética Cardíaca.

Todas las imágenes de RMC se obtuvieron con un sistema de 1.5-T (Gyroscan NT, Philips Medical Systems, Best, Netherlands). Las imágenes se obtuvieron en 3 planos ortogonales para determinar la posición exacta y el eje del ventrículo izquierdo. Las imágenes de realce tardío con contraste se adquirieron 10 minutos después de la inyección del material[10]. El tiempo de inversión se ajustó para cada paciente entre 200 y 400 ms para lograr la supresión óptima del miocardio[11]. Todas las imágenes de RMC fueron analizadas en una consola de trabajo con el software de post-procesamiento de imagen comercial (Easyvision, versión 4.0, Philips Medical Systems y la Misa suite 6.1; MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, Países Bajos) por 2 observadores con experiencia en RMC, cuya opinión conjunta se usó para llegar a un consenso. Los estudios de RMC fueron leídos por los observadores experimentados ciegos a la información clínica. Se utilizó el modelo de asociación de 17 segmentos de la Sociedad Americana del Corazón para el ventrículo izquierdo[12] para analizar espesor de la pared, la función contráctil y realce tardío por segmento. Se consideró presente realce tardío con gadolinio (RTG) cuando la intensidad de la señal de cada zona del miocardio fue hiperintensa y persiste en la misma división después de cambiar la codificación de fase con el fin de excluir las imágenes artefactuales.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron analizadas para comprobar si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas normales se muestran como media ± desviación estándar, y las no-paramétricas se muestran como mediana (rango intercuartil). Las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentajes). La comparación de variables discretas se realizó por la prueba χ^2 o test de Fisher (según sea apropiado). Se generaron curvas ROC de análisis para probar la discriminación predictiva de diferentes variables continuas para identificar el desarrollo de FA durante el seguimiento. Se analizaron las variables asociadas con el desarrollo de FA. Las tasas de supervivencia libre de FA se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier y las diferencias se determinaron mediante la prueba de log-rank. El efecto independiente de las variables de pronóstico se calcula utilizando un modelo multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo, variables clínicas, ecocardiográficas, prueba de esfuerzo, esfuerzo, Holter-ECG y las variables de la RMC, incorporando en el modelo sólo aquellos valores con $p<0,15$ en el análisis univariado. Todos los valores de $p<0,05$ se aceptaron como estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 19.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Durante el seguimiento, 39 pacientes (24,4%) desarrollaron FA, con una tasa anual de 9,75% / año. El análisis de supervivencia (regresión de Cox) mostró que la presencia del polimorfismo en la región promotora del gen CYP11B2 se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollo de FA en pacientes con MCH [HR: 3,31 (IC 95% 1,29-8,50), p = 0,008] (Figura 1A). Por otro lado, la presencia del polimorfismo en el gen COL1A1 (2046G> T) mostró una tendencia que no llegó a ser significativa hacia un menor riesgo de desarrollar FA [HR: 0,55 (IC 95%: 0,28-1,08), p = 0,078] (Figura 1B). Además, se analizaron otros potenciales predictores del desarrollo de FA como la presencia de FA previa [HR: 4,41 (IC 95%: 2,22-8,67), p<0,001] (Figura 1C), diámetro de la aurícula izquierda ≥42 mm medido mediante ecocardiografía [HR: 2,89 (IC 95%: 1,31-6,34), p = 0,008] (Figura 1D) y la edad [HR: 1,03 (IC 95%: 1,00-1,05), p = 0,030], mediante análisis univariado de regresión COX observando que también se asociaron significativamente con el desarrollo de FA (Tabla 1).

Sin embargo, al realizar el análisis multivariado, únicamente la presencia del polimorfismo en la región promotora del gen CYP11B2 [HR: 3,02 (IC 95% 1,01-8,99); p=0,047], la presencia de FA previa [HR: 2,81 (IC 95% 1,09-7,23); p=0,033] y un diámetro de la aurícula izquierda ≥42 mm [HR: 2.69 (IC 95% 1,01-7,18); p=0,048] mantuvieron la significación estadística (Tabla 1).

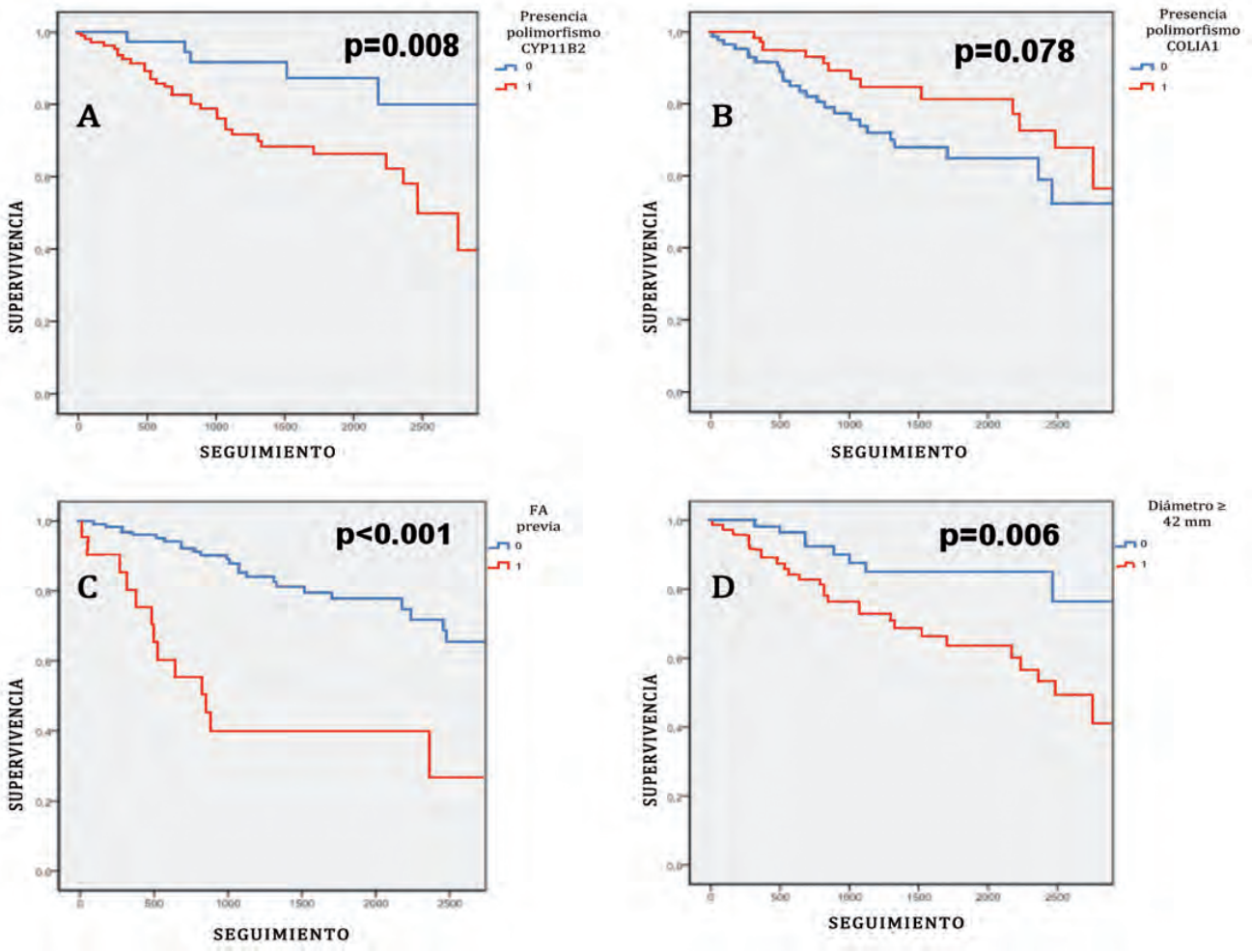


Figura 1. *Curva de supervivencia Kaplan-Meier libre de FA en los análisis univariados indicando el efecto de diferentes variables demográficas, clínicas y genéticas en el desarrollo de FA durante el seguimiento en los pacientes con MCH. A) Presencia del alelo polimórfico de CYP11B2 gen (-344C); B) presencia del alelo polimórfico del gen COL1A1 (2046T); C) presencia de FA previa y D) diámetro de la aurícula izquierda ≥42 milímetros*

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que muestra que el polimorfismo del gen CYP11B2 (-344T>C) en el gen de la sintasa de la aldosterona es un predictor independiente de desarrollo de FA en los pacientes con MCH. Este polimorfismo en la región promotora CYP11B2 se ha asociado previamente con remodelado auricular en una serie de pacientes hipertensos[13] o con el desarrollo de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca[14]. En estudios in vitro se ha observado que el alelo 344C se une al factor de transcripción SF-1 aproximadamente cuatro veces más fuertemente que lo hace el alelo 344T aumentando la producción de aldosterona[15]. De esta forma, una mayor expresión del gen de la aldosterona sintasa inducida por la presencia del alelo 344C puede causar una alta concentración de aldosterona en el tejido cardíaco, que posteriormente causa fibrosis auricular, heterogeneidad en la conducción y favorece el desarrollo de la FA.

El diámetro de la aurícula izquierda de ≥42 mm, medido mediante ecocardiografía, también se asoció de forma independiente con el desarrollo de FA en los pacientes con MCH, en consonancia con estudios anteriores que indicaban que el tamaño de la aurícula izquierda es un factor de riesgo independiente del desarrollo de FA[14]. Además, la FA se asocia con cambios estructurales y eléctricos. Cuanto más tiempo persiste la FA, más difícil es restaurar el ritmo sinusal y prevenir la recurrencia. De esta manera, está aceptado que "la FA genera FA", ya que se altera la electrofisiología auricular de forma que favorece la iniciación y mantenimiento de la FA[16]. En este contexto, nuestro estudio confirma que la presencia de FA previa es otra variable independiente que se asocia con el desarrollo de FA durante el seguimiento.

Hemos observado que la presencia del polimorfismo COL1A1 (2046G>T) se asocia con una tendencia no significativa hacia un papel protector para el desarrollo de FA en pacientes con MCH en el análisis univariado. Este polimorfismo se ha identificado en una región reguladora de COL1A1 (2046G>T), en un sitio de reconocimiento para el factor de transcripción Sp1 que está significativamente asociado con la síntesis de colágeno. Los homocigotos TT tienen significativamente menor densidad ósea, lo que refleja menor síntesis de colágeno debido a la presencia del alelo[17].

Este estudio preliminar revela que el polimorfismo en el promotor del gen de CYP11B2 (-344C>T) es un predictor independiente para el desarrollo de FA en pacientes con MCH. Además, remarca la importancia de los genes no sarcoméricos en la heterogeneidad fenotípica de la MCH..

Tabla 1. *Análisis de regresión COX con diferentes variables clínicas y genéticas asociadas al desarrollo de FA en pacientes con MCH.*

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	1,03 (1,00-1,05)	0,030	1,01 (0,97-1,03)	0,832
Sexo	1,18 (0,58-2,39)	0,642		
Fibrilación auricular previa	4,41 (2,22-8,67)	<0,001	2,81 (1,09-7,23)	0,033
Diámetro auricular ≥ 42 mm	2,89 (1,31-6,34)	0,006	2,69 (1,01-7,18)	0,048
Relace tardío de gadolinio	1,01 (0,92-1,12)	0,785		
Presencia polimorfismo COL1A1	0,55 (0,28-1,08)	0,078	0,61 (0,28-1,34)	0,219
Presencia polimorfismo CYP11B2	3,31 (1,29-8,50)	0,008	3,02 (1,01-8,99)	0,047
Hipertensión arterial	1,54 (0,79-2,98)	0,199		
Taquicardia ventricular no sostenida	0,99 (0,51-1,92)	0,982		
Respuesta anormal presión sanguínea*	0,81 (0,40-1,64)	0,550		
Grosor máximo ventrículo izquierdo	1,02 (0,95-1,09)	0,617		
Fracción eyección ventrículo izquierdo (%)	0,98 (0,95-1,01)	0,164		
Obstrucción (gradiente >30 mm Hg)	0,96 (0,50-1,85)	0,902		
Inhibidores ECA	1,08 (0,33-3,53)	0,903		
BRAs	0,42 (0,09-1,93)	0,266		
Disopiramida	0,29 (0,04-2,34)	0,244		

**En prueba de esfuerzo*

FA: Fibrilación auricular; ECA: Enzima convertidora de angiotensina. BRAs: Bloqueantes del receptor de la Angiotensina II. Las variables contínuas se expresan como media ± desviación típica o mediana (percentiles 25º-75º).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ommen S.R., Nishimura R.A. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol. 2004;* 29: 239-291.
2. Elliott P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet. 2004;* 363: 1.881-1.891.
3. Marian A.J. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest. 2010;* 40: 360-369.
4. Ortlepp J.R., Vosberg H.P., Reith S., Ohme F., Mahon N.G., Schröder D. et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart. 2002;* 87: 270-275.
5. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med. 1994;* 331: 250-258.
6. Mann V., Ralston S.H. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone. 2003;* 32: 711-717.
7. Varnava A.M., Elliott P.M., Mahon N., Davies M.J., McKenna W.J. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol. 2001;* 88: 275-279.
8. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke. 1991;*22: 983-988.
9. McKenna W.J., Spirito P., Desnos M., Dubourg O., Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart 1997;* 77: 130-132.
10. Dumont C.A., Monserrat L., Soler R., Rodríguez E., Fernández X., Peteiro J. et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol. 2007;* 60: 15-23.
11. Bogaert J., Taylor A.M., Van Kerkhove F., Dymarkowski S. Use of inversion recovery contrast-enhanced MRI for cardiac imaging: spectrum of applications. *Am J Roentgenol. 2004;* 182: 609-615.
12. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. 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: 5.439-5.442.
13. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Guarda E., Zhou G., Sriram K. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol. 1993;* 88: 107-124.
14. Amir O., Amir R.E., Paz H., Mor R., Sagiv M., Lewis B.S. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Am J Cardiol. 2008;* 102: 326-329.
15. Pojoga L., Gautier S., Blanc H., Guyene T.T., Poirier O., Cambien F. et al. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens. 1998;* 11: 856-860.
16. Orenes-Piñero E., Montoro-García S., Banerjee A., Valdés M., Lip G.Y., Marín F. Pre and post-operative treatments for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Mini Rev Med Chem. 2012;* 12: 1.419-1.431.
17. Grant S.F., Reid D.M., Blake G., Herd R., Fogelman I., Ralston S.H. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet. 1996;* 14: 203-205.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

CUMPLIMENTACIÓN DE OBJETIVOS DEL CÓDIGO INFARTO EN UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIAS UN AÑO TRAS SU IMPLANTACIÓN EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.

López Grima M.L.(1), Sánchez Suárez L.(1), Juan Gómez M.A.(1), Arcos Rodríguez B.(1), Salvador Montero B.(1), Valero Doménech A.(2)

1. Serv. de Urgencias; Hosp. Univ Dr. Peset. Valencia. 2. Direcc. Méd. Hosp. Univ. Dr. Peset. Valencia.

OBJETIVO:

Tras la implantación del "Código Infarto" (C.I.) en nuestra Comunidad, analizar la cumplimentación de los objetivos es fundamental para detectar fallos que permitan mejorar resultados.

Se analizan los tiempos de atención al SCACEST (Síndrome Coronario Agudo con Elevación del segmento ST) en nuestro Servicio de Urgencias, en base a los objetivos marcados por el C.I., describiendo el perfil clínico de nuestros pacientes, la mortalidad, las complicaciones y la estancia media.

MÉTODO:

Se recogieron los pacientes con diagnóstico de SCACEST en Urgencias, con criterios para la activación del Código Infarto, en el primer año tras su implantación.

RESULTADOS:

Del total de 89 pacientes recogidos, el 91% (81) fueron tratados mediante angioplastia coronaria primaria (AC-p), y el 4,5% (4) con fibrinolisis. Se realizaron en nuestro centro el 18,2% de AC-p (16 pacientes, con una estancia media en Urgencias de 38,50 minutos, y tiempo puerta-balón mediana 75 minutos), y el 73,9% fueron trasladados al Hospital de referencia con posibilidad de AC-p 24 horas (65, con una estancia en Urgencias media de 60 minutos, y mediana para tiempo puerta-balón de 121,50 minutos). El 7,9% fueron falsas activaciones. Para fibrinolisis, el tiempo puerta-aguja fue de 65,75 minutos. La mortalidad global fue del 7,9%.

CONCLUSIONES:

Los objetivos marcados por el C.I. se han alcanzado parcialmente. Destacamos un alto porcentaje de AC-p (91%), con un tiempo puerta-balón 120 minutos en 50%, una baja tasa de falsas activaciones (7,9%), y un tiempo de traslado, inferior a 90 minutos en 75%. Se proponen estrategias de mejora.

Recibido el 22 de Abril de 2014. Aceptado para publicación el 31 de Mayo de 2014.

Correspondencia Dra. Mª. Luisa López Grima.
Serv. Urg., Hosp. Universitario Dr. Peset.
Avda Gaspar Aguilar, 90. 46017 VALENCIA. Spain.
E-mail: maisicalg@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

El Infarto Agudo de Miocardio Con Elevación del segmento ST (IMACEST) es una urgencia médica en la que la organización del sistema condiciona el pronóstico. Reducir el tiempo de isquemia disminuye la mortalidad, por lo que es necesario elaborar protocolos y vías clínicas consensuados, que garanticen un cuidado continuo, agilicen la atención, faciliten las decisiones, y disminuyan tiempos para diagnóstico y tratamiento. Según recomendaciones internacionales (ACCF/AHA, ESC)[1-3], las comunidades deben crear y mantener un sistema de atención al IMACEST, incluyendo evaluación continua y mejora de la calidad asistencial por los Servicios de Emergencias.

El 1 de diciembre de 2012 se implantó en la Comunidad Valenciana el "Código Infarto"[4], centrado en la atención en las primeras doce horas del IMACEST y en la red que le da soporte, y basa en la angioplastia coronaria primaria (AC-p) y la fibrinolisis el tratamiento del IMACEST. Como parte de la cadena multidisciplinar de atención al IMACEST, el Servicio de Urgencias Hospitalarias (SUH) es un eslabón fundamental[5-7], y en nuestro centro, entre 2011 y 2012, el grupo de trabajo de SCA (Síndrome Coronario Agudo: Urgencias, Cardiología y Medicina Intensiva) elaboró un protocolo, que enlazó con el Código infarto a su implantación.

Código Infarto.

El objetivo del plan es mejorar la atención (mediante diagnóstico precoz/estrategia de reperfusión, dando preferencia a la AC-p en tiempo adecuado). (Figura 1)

Se han establecido áreas de referencia según disponibilidad de Unidades de Hemodinámica 24h/7d, y la activación del Código se realiza desde cualquier punto de

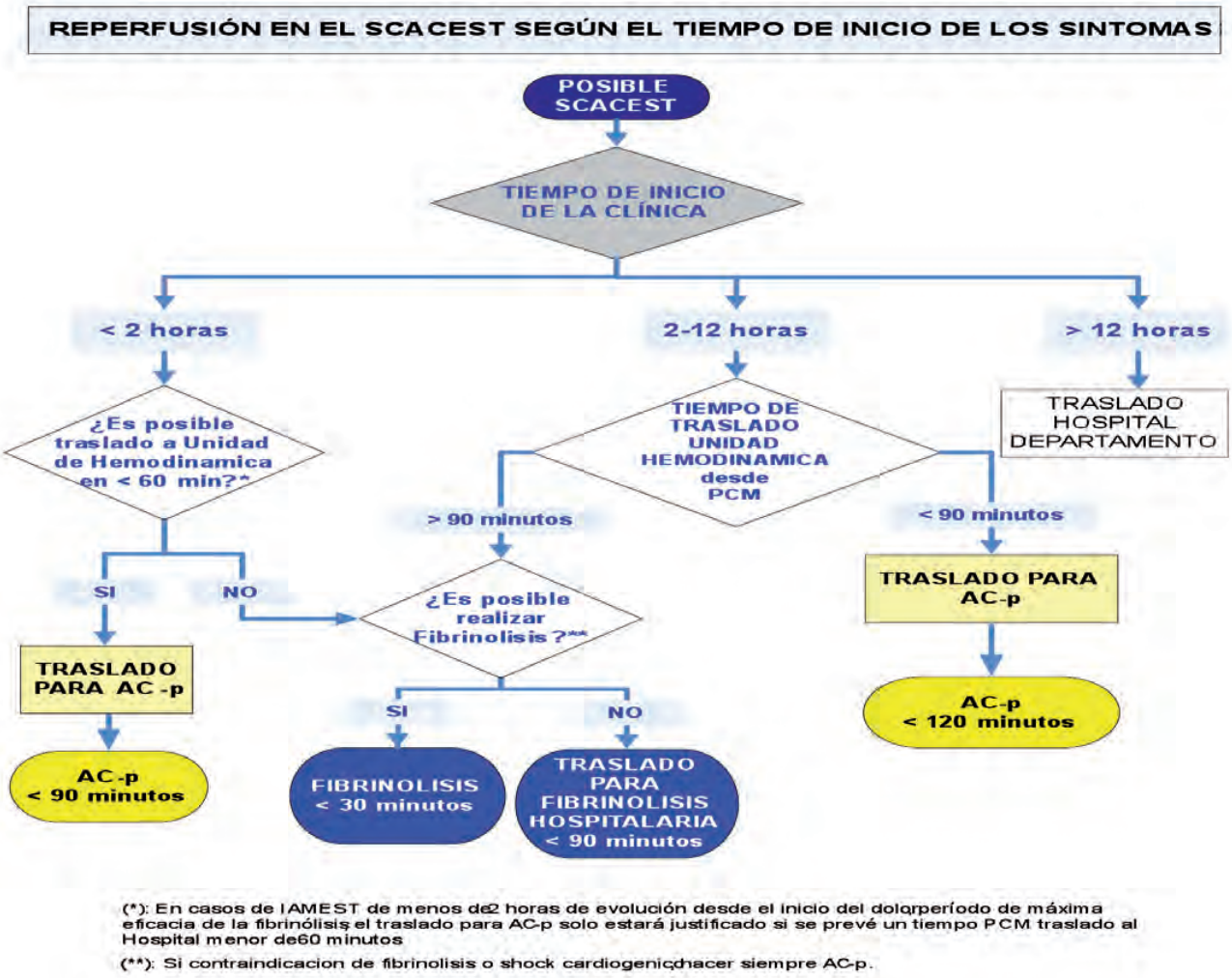


Figura 1. *Eleccion de terapia de reperfusion dependiendo del tiempo de evolucion de los sintomas y la demora prevista extraida del documento de Código Infarto en la Comunidad Valenciana.*

entrada al sistema sanitario, contactando con el Centro de Información y Coordinación de Urgencias (CICU-112: Teléfono de Emergencias de la Comunidad Valenciana), para trasladar al paciente al centro adecuado en el menor tiempo posible.

Objetivos establecidos en el Código Infarto: (Figura 2)

• Tiempo máximo desde el primer contacto médico (PCM) (existe acuerdo general respecto a que el PCM es el momento en el que se realiza el diagnostico de IAMCEST con el empleo de un ECG de 12 derivaciones e interpretado por un médico) hasta apertura de la arteria (AC-p): 120 minutos (Hospital sin capacidad de AC-p, tiempo máximo para traslado: 90 minutos). En casos de IAMEST de menos de 2 horas de evolución desde el inicio del dolor, período de máxima eficacia de la fibrinolisis, el traslado para AC-p solo estará justificado si se prevé un tiempo PCM-balón menor de 90 minutos (tiempo PCM traslado al Hospital menor de 60 minutos).

• Tiempo para apertura de la arteria(hospital con capacidad de AC-p): inferior a 90 minutos.

• En pacientes con contraindicaciones para fibrinolisis o shock cardiogénico, siempre AC-p independientemente del retraso.

• Tiempo hasta fibrinolisis: inferior a 30 minutos.

Objetivos de calidad (a priorizar) en la reperfusión:

• Alcanzar 70% de AC-p.

• Retraso máximo en fibrinolisis 30 minutos en 50% el primer año (incrementar hasta conseguirlo en todos).

• Retraso máximo en AC-p 90 minutos el primer año en 50% (incrementar hasta conseguirlo en todos).

• Falsas activaciones inferior al 10%.

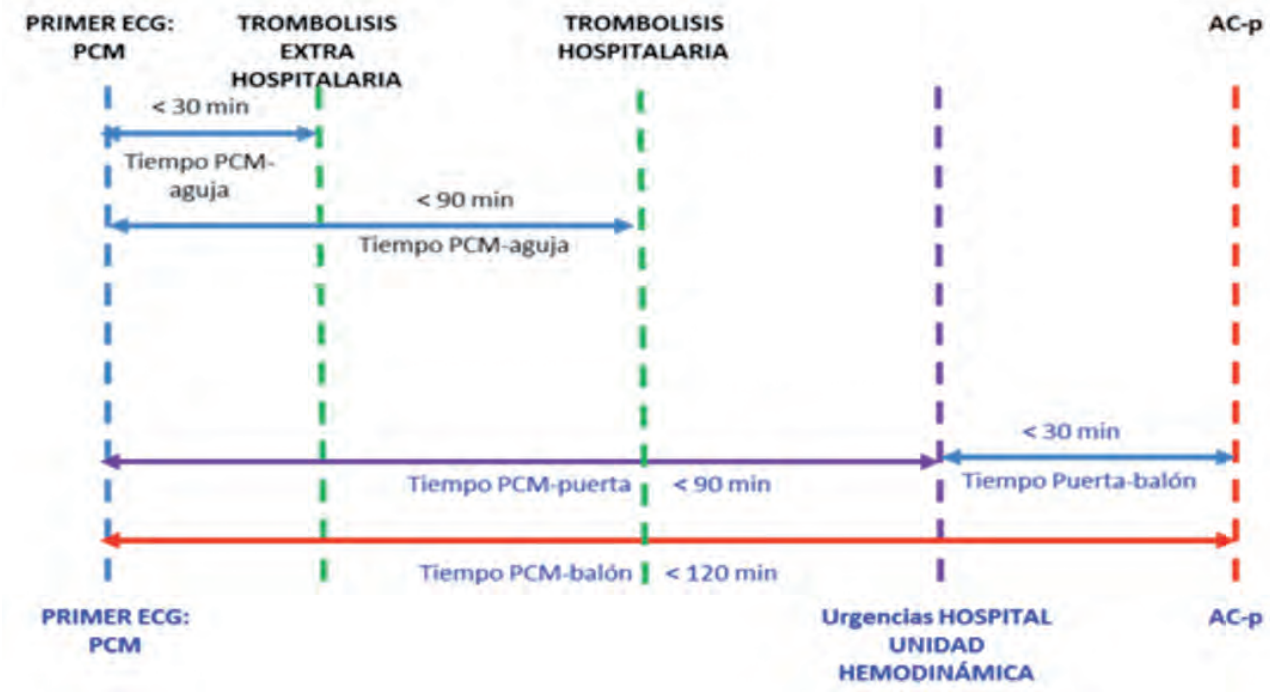


Figura 2. *Tiempos recomendados para reperfusión en el IAMEST (extraida del Código Infarto). Fuente: ECI-MSPSI. Elaboración propia.*

Protocolo de actuación en nuestro Centro:

En nuestro Hospital, se han establecido los circuitos de atención, priorizando al paciente con dolor torácico; realizando formación específica continuada del personal implicado, y agilizado el traslado para AC-p[5-8]. (Figura 3)

De lunes a viernes de 8.00 a 15.00 horas disponemos de unidad de Hemodinámica. En horario de guardia, se traslada a los pacientes al hospital de referencia (posibilidad de AC-p 24 horas), previo contacto telefónico con el Hemodinamista, localizado en disposición de activación inmediata de 15.00 a 8.00 horas días laborables y 24 horas los días festivos.

Para optimizar los tiempos[9] el código es activado desde Urgencias, bien por el médico de urgencias o el intensivista (que asumirá el ingreso tras el procedimiento). Se solicita el transporte a través del 112, y en caso de optar por tratamiento fibrinolítico, debe administrarse en Urgencias con los fármacos y dosis recomendados[1-3].

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo general:

El objetivo de este estudio es analizar los tiempos de atención al SCACEST en nuestro S.U.H., y el grado de cumplimentación de los objetivos marcados por el código infarto en los doce meses tras la implantación del mismo[13-15]:

• Conocer el porcentaje de pacientes que recibieron reperfusión mediante AC-p y fibrinolisis.

• Tiempos de demora.

- Dependiente del paciente (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta PCM)
- Dependientes del sistema sanitario:
  - -Tiempo desde registro en Urgencias hasta triaje.
  - -Tiempo en urgencias para el PCM (tiempo hasta el primer ECG).
  - -Tiempo de demora para el traslado (tiempo desde aviso a 112 hasta la llegada del SAMU).
  - -Tiempo estancia en Urgencias (DIDO: Door in-door out).
  - -Tiempos puerta aguja (fibrinolissis y puerta balón y retraso atribuible a la AC-p.
  - -Porcentaje de falsas activaciones.

Objetivo secundario:

Describir el perfil clínico de los pacientes a su llegada a urgencias, la mortalidad, las complicaciones derivadas del tratamiento o del propio IMACEST, el flujo arterial (TIMI) obtenido tras la angioplastia, y el número de días de ingreso hospitalario.

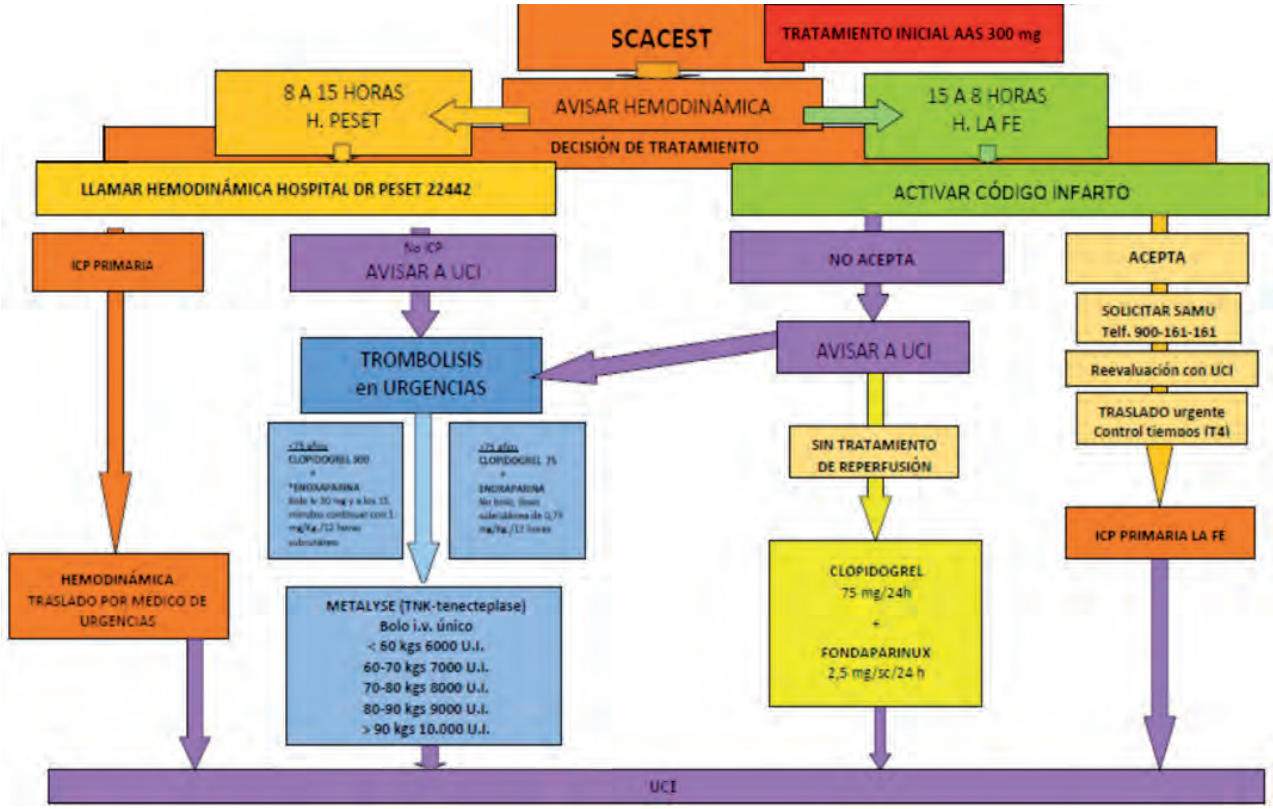


Figura 3. *Extraida del Protocolo de Síndrome Coronario Agudo (Hospital Dr. Peset).*
Abreviaturas: SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; AAS: Acido Acetilsalicilico; ICP: Intervencionismo coronario; SAMU: Ambulancia medicalizada; UCI: Unidad de Medicina Intensiva.

MÉTODO:

En base a los objetivos planteados en el documento "PLAN DE ACTUACIÓN PARA LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: CÓDIGO INFARTO"[4], se ha realizado una recogida de datos de los pacientes atendidos en nuestro S.U.H. a lo largo de un año (entre el 1 de diciembre de 2012 y el 1 de diciembre de 2013), que han acudido de forma directa o han sido trasladados por el servicio de emergencias, con diagnóstico al alta de Urgencias de SCACEST, IMACEST, CÓDIGO INFARTO o infarto agudo de miocardio con elevación de ST.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional unicéntrico a partir de un registro prospectivo[13], llevado a cabo desde nuestro Servicio de Urgencias (hospital terciario en el área metropolitana de Valencia), que atiende a una población de 375.978 habitantes, con 133.660 urgencias atendidas en 2013 (media diaria 366 urgencias).

El estudio consta de un periodo de un año tras el inicio del Código Infarto (1 de diciembre de 2012 a 30 de noviembre de 2013).

Se presentó el proyecto de investigación al Comité de Ética de nuestro hospital que otorgó su aprobación.

Criterios de inclusión del estudio.

Todos los pacientes diagnosticados de SCACEST[16] (dolor torácico típico y elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición) y que acudieron de forma consecutiva a nuestro Servicio de Urgencias durante el periodo establecido del estudio, que cumplían las recomendaciones de tiempo (dolor de menos de 12 horas de evolución), incluyendo las falsas activaciones con árbol coronario normal.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con más de 12 horas del inicio del dolor (independientemente del tratamiento de reperfusión elegido).
- Pacientes con SCACEST y situación previa que condicionaba desestimar aplicar ningún tratamiento de reperfusión.

Variables del estudio.

Se han recogido, entre otros, datos demográficos, punto de contacto con el sistema de salud y medio de transporte al Hospital, también datos clínicos y complicaciones

derivadas del propio infarto (eléctricas, mecánicas, etc.).

En cuanto a los tiempos, se han recogido los que determinan tiempo de isquemia, tanto atribuibles al paciente como al sistema, tiempo en urgencias (Door in-door out), demoras para traslado al laboratorio de hemodinámica y tiempo para inicio de tratamiento de reperfusión (Puerta aguja para tratamiento fibrinolítico, puerta-balón para AC-p).

Recogida de datos.

Base de datos única para recoger los datos utilizando SPSS.

Los datos se han obtenido de la Historia Clínica Informatizada a través de nuestro sistema informático "Orión Clinic", solicitados a través del Servicio de Admisión. La búsqueda de los pacientes se realizó mediante la codificación de los diagnósticos con CIE-9:

- Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
- Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- IMACEST.
- IMAEST.
- SCACEST.
- Código infarto (Codificado por el Servicio de admisión tras la implantación del protocolo).

Tratamiento estadístico de los resultados.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Las variables continuas han sido expresadas como media o mediana, y como medida de dispersión se han empleado la desviación estándar o los rangos intercuartílicos.

RESULTADOS:

Del total de pacientes con diagnóstico de SCACEST (106), excluyendo aquellos que no cumplían criterios de activación de "Código Infarto", y no optaron a tratamiento de reperfusión, se han recogido un total de 89 pacientes.

Descriptivo (Tabla 1**).**

Se realizó AC-p en 84 pacientes (91%), tres de los cuales fueron candidatos a Cirugía de revascularización, en un paciente se optó por tratamiento sintomático, y a 4 pacientes se les administró tratamiento fibrinolítico.

Se ha obtenido los siguientes tiempos: (Tabla 2)

El tiempo puerta-balón fue de 120 min de mediana del total de los pacientes. Los tiempos de reperfusión en los pacientes con AC-p realizado en nuestro centro fueron: estancia en Urgencias 38,50 minutos, con una mediana de tiempo puerta-balón de 75 minutos, y los de los pacientes remitidos a la unidad de hemodinámica de referencia: estancia en Urgencias media de 60 minutos, con una mediana de tiempo puerta-balón de 121,50.

Tabla 1. *Descriptivo de los pacientes.*

DATOS DEMOGRÁFICOS	
Edad media en años	63'78±14'2
Mujeres	70±12
Hombres	61±14
SEXO	
Mujeres	24%
Hombres	76%
DATOS CLÍNICOS	
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	
Hipertensión Arterial	53'9%
Diabetes Mellitus	28'1%
Dislipemia	42'7%
Consumo tabaco	32%
Consumo de cocaína	1%
Cardiopatía isquémica	27%
PRESENTACIÓN CLÍNICA	
Dolor torácico	97'8%
Cortejo vegetativo	80'9%
Disnea	19'1%
Síncope	6'7%
ALTERACIÓN ECG	
Elevación del segmento ST	97'8%
Bloqueo de rama no conocido	2'2%
LOCALIZACIÓN INFARTO	
Inferior	31%
Anterior	27%
Anteroseptal	14'6%
Anterior extenso	9%
Infero-postero-lateral	7'9%
CLASIFICACIÓN DE KILLIP Y KIMBALL	
I	77'5%
II	4'5%
III	9%
IV	9%
Estancia hospitalaria (media y DE en días)	6±5
Mortalidad	7.9%
DATOS DE ACCESO AL SISTEMA	
MEDIO DE TRANSPORTE- HOSPITAL	
SAMU	23'6%
SVB	23'6%
Medios propios	47%

(continúa pág siguiente)

CLASIFICACIÓN TRIAJE (Manchester)	
Rojo	38'2%
Naranja	47'2%
Amarillo	13'5%
Verde	1%
VARIABLES DE TRATAMIENTO	
TRATAMIENTO REPERFUSIÓN	
Fibrinolisis	4 (4'5%)
AC-p	81 (91%)
Tratamiento sintomático	1 (1'1%)
Cirugía de revascularización	3 (3'3%)
TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE ASOCIADO A A.A.S.	
Clopidogrel	60'3%
Prasugrel	23'3%
Ticagrelor	16'4%
TIPO DE STENT IMPLANTADO	
BMS (Convencional)	55'4%
DES (Farmacoactivo)	44'6%
TIMI TRAS AC-P	
1	3'4%
2	1%
3	78'7%
Arbol coronario normal	7'9%

Abreviaturas:
112: Teléfono emergencias Comunidad Valenciana; SAMU: Ambulancia medicalizada; SVB: Soporte Vital Básico; ECG: Electrocardiograma; AC-p: Angioplastia coronaria primaria; FV: Fibrilación ventricular; TV: Taquicardia ventricular; A-V: Aurículo ventricular; A.A.S. Acido acetilsalicílico; TIMI: Escala de flujo arterial coronario tras angioplastia.

En cuanto a los pacientes tratados con fibrinolisis, el tiempo puerta-aguja obtuvo una media de 65,75 minutos (mínimo 37-máximo 88). Las causas del retraso en la aplicación del tratamiento fueron cifras elevadas de tensión arterial (2 pacientes) y se administró el tratamiento una vez ingresados en UCI en el 100%.

Tabla 3.

DISCUSIÓN:

Los objetivos del código infarto se han cumplido parcialmente en nuestro centro. Fundamentalmente, se ha observado una baja tasa de falsas activaciones (7,9%), destacando un alto porcentaje de pacientes que han recibido tratamiento de reperfusión con AC-p (91%), y un tiempo puerta-balón de 120 minutos en el 50% de nuestros pacientes. En cuanto al tiempo de estancia en Urgencias, la demora para traslado es inferior a 90 minutos en el 75% de los pacientes (objetivando que cuando el procedimiento está disponible en nuestro centro, se acorta el tiempo de isquemia[10-12]). Destaca también una prioridad de atención determinada por el triaje adecuada en la mayoría de los pacientes. En la realización del primer ECG a la llegada a Urgencias se obtiene una mediana de 10 minutos, es decir, se realiza en más de 10 minutos en el 50% de los pacientes (se debería mejorar el circuito para garantizar su cumplimiento en el 100%).

Recalcamos la necesidad de conocer bien los algoritmos del C.I. para ajustar más los tiempos en los pacientes que acuden en las 2 primeras horas desde el inicio del dolor, considerando en ellos el beneficio que podemos aportar con el tratamiento fibrinolítico precoz[12] si la AC-p se va a retrasar más de 90 minutos. De los 49 pacientes de nuestra muestra que acudieron en las dos primeras horas, dos pacientes recibieron tratamiento con fibrinolisis y 47 pacientes fueron tratados con AC-p. El tiempo puerta-balón para AC-p fue inferior a 90 minutos en 8 de ellos (6 de los cuales fueron realizados en nuestro centro). Según las recomendaciones[1], en estos pacientes, con una gran cantidad de miocardio en riesgo, se recomienda AC-p si es posible en los primeros 60 minutos, u optar por fibrinólisis (37 de nuestros pacientes se hubieran beneficiado de una fibrinolisis temprana, dado que se superaba el tiempo recomendado para la AC-p).

Se establecen las siguientes propuestas de mejora, tras analizar los factores que pueden influir en la demora en cada escalón asistencial en el área de Urgencias. Para conseguir acortar el tiempo, se deberían establecer mecanismos que puedan garantizar un triaje más precoz, una priorización adecuada (formación de enfermería a fin de hacer un despistaje rápido del paciente con dolor torácico "típico"), la realización del ECG en menos de 10 minutos, la atención médica en tiempos establecidos de los pacientes con prioridad Rojo y Naranja y la activación inmediata del Código Infarto tras detección de SCACEST[18].

Se hace necesario establecer una dinámica continuada que asegure la formación específica del personal médico para activación del Código de manera inmediata al diagnóstico, y en caso de no optar a tratamiento con AC-p, inicio inmediato de tratamiento fibrinolítico, que, a poder ser, se debería iniciar en Urgencias para evitar demoras.

El retraso en el traslado de pacientes a nuestro centro de referencia en horario de guardia (SAMU no disponible, tiempo de latencia llamada-traslado 20 minutos de media) y el retraso inherente al procedimiento una vez activado el Código Infarto, debe considerarse dentro del tiempo total de isquemia, y se deben establecer medidas que permitan acortar estos tiempos.

Consideramos necesario realizar un estudio comparativo entre el año previo y el posterior a la implantación del "Código Infarto"[13], para valorar el impacto en cuanto a mortalidad, estancia media y complicaciones[18,19].

Tabla 2. *Tiempos.*

TIEMPOS (EN MINUTOS)	Mediana	Min	P25	P75	Máx
DEPENDIENTES DEL PACIENTE					
Tiempo desde inicio del dolor a llegada a Urgencias	100	0	41'50	199	566
DEPENDIENTES DEL SISTEMA SANITARIO					
Tiempo registro a triaje	4	0	2	11'50	271
Tiempo registro-primer ECG	10	0	4	21	160
Demora traslado	20'50	10	17	25	44
Tiempo total estancia en urgencias	55	17	47'50	80	204
Tiempo puerta-aguja (fibrinolisis)	69	37	43'50	84.7	88
Tiempo puerta-balón (AC-P) global	120	40	94'50	141	255
Tiempo puerta-balón (AC-P) procedimientos en nuestro centro	75	40	58'25	170	223
Tiempo puerta-balón (AC-P) procedimientos hospital de referencia	121'75	75	98'25	143'7	255

Abreviaturas:
TIEMPO REGISTRO A TRIAJE: Desde que el paciente se registra en Urgencias hasta clasificación; TIEMPO REGISTRO-PRIMER ECG: Desde registro hasta primer electrocardiograma; DEMORA TRASLADO: Desde que se avisa a 112 hasta que el paciente se traslada a hospital de referencia con disponibilidad para AC-p; TIEMPO TOTAL ESTANCIA EN URGENCIAS: Desde que llega a Urgencias hasta traslado para tratamiento de reperfusión; DIDO: Door-in Door-out; AC-p: Angioplastia coronaria primaria.

Tabla 3. *Comparativa objetivos Código Infarto. Resultados.*

OBJETIVOS CÓDIGO INFARTO	RESULTADOS
Tiempo PCM hasta apertura arteria <120 MINUTOS (puerta-balón)	*Mediana 120'00*
	Mínimo 40
	P25 94'50
	P75 141'25
	Máximo 255
Traslado <90 minutos (puerta-traslado a laboratorio de hemodinámica)	*Mediana 60'00*
	Mínimo 17
	P25 40
	P75 80
	Máximo 204
Tiempo fibrinolisis <30 minutos	*0*
70% AC-p	*91%*
50% retraso en fibrinolisis 30 minutos	*0*
50% retraso máximo AC-p 90 minutos	*25% GLOBAL*
	80% AC-p en nuestro centro
	20% AC-p Hospital de referencia
Falsas activaciones inferior al 10%	*7'9%*

Abreviaturas:
PCM: Primer contacto médico (equivale al momento de primer ECG, al momento del diagnóstico de IAMEST); AC-p: Angioplastia coronaria primaria.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se presentó el proyecto de investigación al Comité de Ética de nuestro hospital solicitando su aprobación, con el fin de poder acceder a la totalidad de las historias clínicas, poder realizar el seguimiento, y publicar los datos obtenidos con la estricta confidencialidad de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo se ha realizado en colaboración con el Grupo de Trabajo de Atención al Síndrome Coronario Agudo del Hospital DR. Peset: Dr. José Luis Díez, Dr. Rafael Faus, Dr. Vicent Valentín, Dra. Begoña Sevilla, Dr. Juan Sánchez Carpena, Dr. Constantino Tormo, Dr. Adolfo Rincón de Arellano, Dra. Mª Angeles Juan, Dra. Mª Luisa López.

Agradecimiento al Servicio de Admisión del Hospital Universitario Dr. Peset (Dr. Ramón Romero, Dr. David del Monte).

BIBLIOGRAFÍA

1. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal.2012;* 33: 2.569-2.619
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E., Chung M.K., de Lemos J.A. 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. *Circulation.2013*; 127-e362
3. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E., Chung M.K., de Lemos J.A. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation 2013;* 127-529.
4. Plan de actuación para la reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. "Código Infarto". *Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012.* Disponible en http://www.fucalec.com/REGISTRO/.../Codigo_infarto_Comunidad_Valenciana.pdf
5. Camp-Rogers T., Kurz M.C., Brady W.J. Hospital-based strategies contributing to percutaneous coronary intervention time reduction in the patient with ST-segment elevation myocardial infarction: a review of the "system-of-care" approach. *Am J Emerg Med 2012*; 30: 491-498.
6. Khot U.N., Johnson M.L., Ramsey C., Khot M.B., Todd R., Shaikh S.R. et al. Emergency department physician activation of the Catheterization Laboratory and inmediate transfer to an immediately available catheterization laboratory reduce door-to-balloon time in ST elevation myocardial infarction. *Circulation. 2007;* 116: 67-76.
7. Singer A.J., Shembekar A., Visram F., Schiller J., Russo V., Lawson W. et al. Emergency department activation of an interventional cardiology team reduces door-to-balloon times in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Emerg Med. 2007;* 50: 538-544.
8. Camp-Rogers T., Dante S., Kontos M.C., Roberts C.S., Kreisa L., Kurz M.C. et al. The impact of prehospital activation of the cardiac catheterization team on time to treatment for patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med 2011;* 29: 1.117-1.124.
9. Gersh B.J., Antman E.M. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? *Eur Heart J 2006;* 27: 761.
10. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet. 2003;* 361: 13-20.
11. Medical Advisory Secretariat. Primary angioplasty and thrombolysis for the treatment of acute st-segment elevated myocardial infarction: an evidence update. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2010;* July [citado 1 de junio de 2014]; 10(17): 1-47. Disponible en: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/primary_angio_20100830.pdf
12. Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT). Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet. 1994;* 343: 311-322.
    Erratas en: *Lancet. 1994;* 343: 742.
13. Gómez-Hospital J.A., Domenico P., Sánchez-Salado J.C., Ariza A., Homs S., Lorente S. et al. Impacto en tiempos de actuación y perfil de los pacientes tratados con angioplastia primaria en el área metropolitana sur de Barcelona al implantar el programa Código Infarto. *Rev Esp Cardiol. 2012;* 65(10): 911-918.
14. Bosch X., Curós A., Argimón J.M., Faixedas M., Figueras J., Jiménez Fàbrega F.X. et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en Cataluña. *Rev Esp Cardiol Supl. 2011;* 11(C): 51-60.
15. Moreu J., Espinosa S., Canabal R., Jiménez-Mazuecos J., Fernández-Vallejo V., Cantóna T. et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol Supl. 2011;* 11(C): 61-68.
16. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation. 2012;* 126: 2.020-2.035.
17. Wang T.Y., Nallamothu B.K., Krumholz H.M., Li S., Roe M.T., Jollis J.G. et al. The National Cardiovascular Data Registry (NCDR). USA. Association of Door-In to Door-Out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary coronary intervention. *JAMA. 2011;* 305(24): 2.540-2.547.
18. Íñiguez A., Jiménez V.A., Baz J.A., Barreiros M.V. Resultados tras 6 años de funcionamiento de la red asistencial de reperfusión coronaria de pacientes con infarto agudo de miocardio en la Comunidad de Galicia-Área Sur (PROGALIAM Sur). *Rev Esp Cardiol. 2013;* 66: 506-507.
19. Bertomeu V., Cequier A., Bernal J.L., Alfonso F., Anguita M.P., Javier Muñiz J. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol. 2013;* 66: 935-942.

CASOS CLÍNICOS

RANOLAZINA EN LA ANGINA MICROVASCULAR. NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA.

Elena Castilla Cabanes[1]. Oksana Kohhtyak[2]. Francisco Gónzalez Llopis[2].

[1]. Serv. Cardio. Hosp. Gral. Univ. de Elche. Alicante. [2]. Serv. Cardio. Hosp. Gral. Univ. de Elda. Alicante.

RESUMEN

La angina de pecho estable es la expresión clínica más común de la cardiopatía isquémica crónica sintomática y la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes. Una forma de manifestación clínica es la angina microvascular.

La microvasculatura cardiaca en pacientes con angina microvascular puede tener una vasodilatación reducida, o incluso un vasoconstricción paradójica. Si asociamos los mecanismos fisopatológicos que producen dolor en la angina microvascular, y los mecanismos de acción de la ranolazina se pueden extrapolar los beneficios del tratamiento con ranolazina a los pacientes con angina microvascular.

Presentamos el caso de una paciente con angina microvascular y angina de esfuerzo no controlada con tratamiento médico óptimo, con mejoría tras iniciar ranolazina, tanto en la puntuación de escala del Seattle Angina Questionnaire, como en mejoría de la perfusión miocárdica demostrada por resonancia magnética cardiaca.

CASO CLINICO

Mujer de 64 años con antecedentes de dislipemia y diabetes mellitus tipo 2, sin hábitos tóxicos. En seguimiento en consultas de Cardiología por angina crónica estable desde 1990 con enfermedad de pequeño vaso, con ECG basal sin alteraciones reseñables y ecocardiograma con corazón estructuralmente normal y FEVI conservada. Había sido sometido a varias coronariografías (1991, 1996, 2008) por empeoramiento de umbral del dolor, mostrando en todas ellas arterias coronarias epicárdicas sin lesiones y fenómeno de tatuaje miocárdico sugerente de afectación microvascular (angina microvascular); así como áreas de hipoperfusión miocárdica en resonancia magnética cardiaca (RNMC) de estrés con dipiridamol, a nivel ventricular medio. En su situación basal, la paciente presentaba episodios de dolor torácico típico frecuentes (tres-cuatro veces al mes) que cedían en ocasiones con nitroglicerina sublingual, y en otras precisó ingreso hospitalario por angor inestable con cambios en electrocardiograma (descenso cóncavo de ST en cara inferior y lateral) y elevación de enzimas cardíacas.

Durante el seguimiento, fue sometida a diferentes regímenes terapéuticos con bisoprolol (retirado por astenia), diltiazem 240 mg, mononitrato de isosorbide 15 mg, amlodipino 5 mg, y combinaciones de éstos, sin llegar a un control aceptable de los síntomas. Se propuso en dos ocasiones un tratamiento analgésico paliativo mediante el implante de un neuroestimulador de los cordones posteriores, que la paciente rechazó.

En junio de 2010 se inicia tratamiento con ranolazina 375 mg cada 12h como terapia adyuvante al tratamiento crónico con amlodipino 10 mg, mononitrato de isosorbide y ramipril 2,5 mg, con posterior subida de dosis hasta los 500 mg cada 12 horas. Se intentó llegar a dosis máxima de 700 mg/12 horas pero se abandonó por molestias gástricas. Inicialmente se produjo un descenso importante de la intensidad de los episodios, sin disminuir el número. Al aumentar la dosis a 500 mg cada 12 horas (con molestias gástricas leves tolerables), se produjo una disminución progresiva del número de episodios, hasta ser actualmente de 6-7 episodios al año, sin nuevos ingresos hospitalarios y con una mejoría subjetiva de la calidad de vida. Se evidenció mejoría en la puntuación del *Seattle Angina Questionnaire* tras 6 semanas de tratamiento con dosis máximas toleradas de ranolazina, pasando de una puntuación inicial de 54 en limitación física, 36 en estabilidad de la angina, 53 puntos en frecuencia de la angina, 55 ,7 en satisfacción con el tratamiento y 49 en percepción de la enfermedad, a valores de 64, 66, 83, 75 y 68 puntos respectivamente en cada apartado (siendo 0=máxima afección; 100=sin repercusión). Así mismo, se demostró mejoría clara de la perfusión miocárdica detectada mediante RNMC de estrés con dipiridamol, reduciéndose

Recibido el 15 de Febrero de 2014. Aceptado para publicación el 27 de Mayo de 2014.

Correspondencia: Elena Castilla Cabanes
elena_castilla@hotmail.com

significativemente las áreas de hipoperfusión a nivel ventricular medio (figura 1). Complementariamente, se realizó ergometría con tapiz rodante al alcanzar la dosis máxima tolerada (500 mg cada 12 h), que fue submáxima, con mejoría de la capacidad funcional, superando los 10 Mets de esfuerzo y sin angor durante la realización de la prueba.

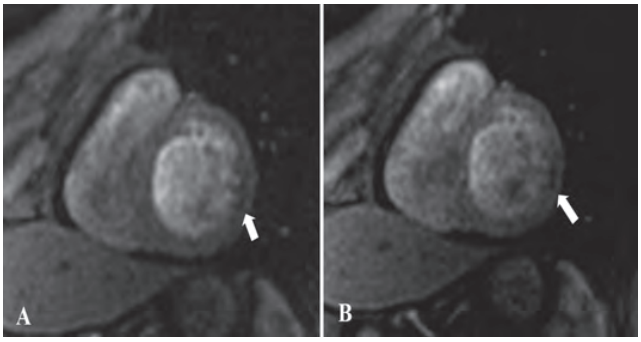


Figura 1. *RNMc, secuencias de perfusión miocárdica.*
(A) Área de hipoperfusión en cara lateral media. Previa a inicio de tratamiento con ranolazina.
(B) Área de hipoperfusión de menor extensión e intensidad tras 6 semanas de tratamiento con ranolazina.

DISCUSIÓN

La angina de pecho estable es la expresión clínica más común de la cardiopatía isquémica crónica sintomática y la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes[1].

El diagnóstico de angina crónica estable supone que se produzca un dolor precordial opresivo, desencadenado o empeorado por el esfuerzo físico, el estrés emocional o ambos, cuyos síntomas empeoran típicamente con el frío ambiental o tras las comidas y mejoran con el reposo o la toma de nitroglicerina sublingual.

La angina de pecho es una de las formas de presentación de la isquemia miocárdica regional como resultado de una inadecuada perfusión coronaria, habitualmente en presencia de unas demandas miocárdicas de oxígeno aumentadas. Se estima que actualmente la incidencia de angina es de un 5-8‰ de la población general, aumenta progresivamente con la edad y tiene diferencias notables en diferentes países o poblaciones[2].

Una forma de manifestación clínica de la angina de pecho estable es la angina microvascular. Se presenta clínicamente de modo similar a la angina crónica estable debida a la estenosis de arteria coronaria epicárdica. Sin embargo, la angina microvascular ocurre principalmente en mujeres (70-80%) con una edad de inicio similar a la de los pacientes con aterosclerosis y habitualmente con episodios de angina más frecuentes y duraderos, con peor respuesta al tratamiento con nitratos. Tampoco es infrecuente la asociación con fatiga generalizada, síntomas similares a la fibromialgia y diversos trastornos ansioso-depresivos asociados que precisarían un tratamiento específico.

Se define en pacientes con síntomas de angina de pecho y anomalías en las pruebas de estrés realizadas con o sin estudios de perfusión, y con arterias coronarias epicárdicas normales en la angiografía coronaria. Estos pacientes suelen tener una o más pruebas anormales de la microcirculación coronaria, fundamentalmente se diagnostica por medición de la reserva de flujo coronario en la angiografía coronaria, que en estos paciente se encuentra por debajo de 2,5 veces el flujo arterial en reposo.

La patogénesis de la angina microvascular es incierta. Se han propuesto dos mecanismos que no son mutuamente excluyentes: la isquemia miocárdica que puede ser causada por una disfunción microvascular coronaria (es decir, respuesta vasodilatadora anormal y/o aumento de la vasoconstricción en respuesta a varios agentes farmacológicos, que a menudo se asocia con disfunción endotelial de las arterias periféricas y disfunción de las células del músculo liso en otros órganos; y aumento de la sensibilidad al dolor intracardíaca o el llamado síndrome del "corazón sensible"[3-5].

El tratamiento de la angina microvascular es fundamentalmente es mismo que la angina crónica convencional, pero con el hecho diferenciador de escasa respuesta terapéutica a múltiples combinaciones farmacológicas. Se recomienda la terapia inicial con nitratos sublinguales y/o betabloqueante[5], añadiendo o sustituyendo por calcioantagonistas, nitratos, o incluso en ocasiones la estimulación neuronal de los cordones posteriores de médula espinal en casos refractarios a la máxima terapia antianginosa.

Uno de los fármacos con nuevo abordaje farmacológico es la ranolazina. Constituye una nueva estrategia antianginosa que no afecta a la frecuencia cardíaca y la presión arterial ni facilita la aparición de arritmias.

Los efectos antianginosos de ranolazina se han estudiado en varios estudios MARISA, CARISA, ERICA, MERILIN-TIMI36 mostrando: disminución de número de episodios anginosos y de consumo de nitratos (ERICA); aumento de tolerancia del ejercicio y tiempo hasta aparición de síntomas anginosos y descenso de ST (MARISA); disminución de la incidencia de taquicardias ventriculares, supraventriculares y pausas sinusales en pacientes SCA; disminución de HbA1C de 0,5% en pacientes diabéticos y mejoría del metabolismo energético inhibiendo beta-oxidación de ácidos grasos. Además, la ranolazina es bien tolerada y no produce efectos secundarios graves[6,8].

Si asociamos los mecanismos fisopatológicos que producen dolor en la angina microvascular, y los mecanismos

de acción de la ranolazina (fundamentalmente la prevención de la sobrecarga patológica de sodio y calcio intracelulares desencadenada por la isquemia miocárdica, con mejoría de la distensión ventricular) se pueden extrapolar los beneficios del tratamiento con ranolazina a los pacientes con angina microvascular.

A este respecto, existen varios estudios en la literatura, que demuestran beneficio en cuanto a umbral de angina y mejoría de la perfusión miocárdica. Uno de los más amplios es un estudio con diseño aleatorizado y controlado con la población de mujeres del estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) que no tenían enfermedad arterial coronaria obstructiva y tenían estudios anormales de perfusión de imagen de RNMC[9]. Veinte mujeres fueron asignadas al azar a tratamiento con ranolazina o placebo. Después de cuatro semanas de tratamiento, la ranolazina produjo puntuaciones significativamente más altas (mejores) en el *Seattle Angina Questionnaire,* incluidas las de función física (p=0,046), estabilidad de la angina (p=0,008) y calidad de vida (p=0,021); así como una tendencia hacia la mejoría en la perfusión miocárdica evaluada por RNM cardíaca de estrés con adenosina[37]. Estos datos preliminares documentan la viabilidad del enfoque de tratamiento con ranolazina en pacientes con angina microvascular, y sientan las bases para futuros ensayos clínicos más amplios. El caso clínico que presentamos es un ejemplo más de la práctica clínica diaria que refrenda los resultados iniciales de estos primeros ensayos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox K., Alonso García M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F. et al. Guidelines of management of Stable Angina Pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J. 2006;* 27: 1.341-1.381.
2. Fihn S., Gardin J., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol 2012;* 60: e44-e164.
3. Cannon R.O. 3rd, Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation 1992;* 85: 883.
4. Egashira K,, Hirooka Y,, Kuga T,, Mohri M,, Takeshite A. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation 1996;* 94: 130.
5. Lanza G.A., Giordano A., Pristipino C., Calcagni M.L., Meduri G., Trani C. et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation 1997;* 96: 821.
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden Ch., Budaj A. et al. 2013 Guidelines on the Management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal 2013:* 34: 2.949-3.003
7. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C., Burashnikov A., Di Diego J.M., Fish J.M. et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation. 2004;* 110: 904-910.
8. Nash D.T., Nash S.D. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet. 2008;* 372: 1.335-1.341.
9. Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E., Shufelt C., Wei J., Yang Y. et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging 2011;* 4: 514.

TESIS DOCTORAL

EFECTO DE FRECUENCIAS CARDIACAS SUPRAFISIOLÓGICAS EN EL MIOCARDIO SOMETIDO A ISQUEMIAS DE DISTINTA DURACIÓN.

Autor: José Luis Díez Gil.

Directores: Juan Cosín Aguilar y Amparo Hernándiz Martínez. Tutor; Juan Sanchís Forés.

INTRODUCCIÓN.

El concepto de aturdimiento[1] isquémico conlleva el de recuperación de la contractilidad tras el cese de la isquemia, aunque pueden requerirse de horas a días para reestablecer la función contráctil normal[2,3].

Por otro lado, una frecuencia cardiaca alta, mantenida el tiempo suficiente, puede producir disfunción ventricular izquierda[4,5]. Hernándiz y cols.[6] publicaron recientemente reducciones en los parámetros de función ventricular con sobreestimulaciones de corta duración (40 minutos) aunque este efecto se objetivó solo si la estimulación era desde ventrículo. Esta alteración de la contractilidad fue reversible y se ha interpretado como aturdimiento miocárdico.

En la práctica clínica no es infrecuente que episodios más o menos breves de isquemia se sigan de algún tipo de taquiarritmia, siendo la más frecuente la fibrilación auricular, relacionándose con un peor pronóstico[7,8]. Por lo tanto es posible que se produzca una suma de aturdimientos, el debido a la isquemia y el debido a la taquiarritmia. Existen pocos estudios sobre la hipótesis de la "suma de los aturdimientos" en modelos animales. La mayoría han examinado los efectos simultáneos sobre la contractilidad regional de una taquicardia asociada a una estenosis coronaria (isquemia por demanda)[9-11], pero pocos han explorado la secuencia de isquemia cardiaca/reperfusión seguida por taquicardia[12]. Por lo tanto, la identificación de los mecanismos de respuesta miocárdica a diferentes tipos de isquemia seguidas de una taquicardia puede ayudar a comprender el por qué estos sustratos pueden contribuir al desarrollo de disfunción ventricular.

Fecha de Lectura: 16 de Abril de 2013.

Recibido el 30 de Diciembre de 2013. Aceptado para publicación el 4 de Marzo de 2014.

Correspondencia: José Luis Díez Gil
C/ José Iturbi, 37. 46190 Riba-roja del Turia (Valencia)
diez_jlu@gva.es

HIPÓTESIS.

"El efecto que sobre la función del ventrículo izquierdo produce una frecuencia cardiaca suprafisiológica tras un episodio de isquemia miocárdica depende de la duración y/o repetición de dicha isquemia."

OBJETIVOS.

Para comprobar la hipótesis de trabajo se marcaron los siguientes objetivos:

- Objetivo principal: el estudio de las alteraciones de la función ventricular izquierda en un modelo animal de sobreestimulación ventricular precedida por diferentes protocolos de isquemia-reperfusión.
- Objetivos secundarios:

a) analizar el efecto de una sobreestimulación sin isquemia.

b) Estudiar la intensidad del estrés oxidativo y su efecto sobre la actividad antioxidante del plasma en este modelo de isquemia y taquicardia.

c) Analizar la correlación entre las alteraciones funcionales y el estrés oxidativo.

METODOLOGÍA.

La metodología experimental se basó en modelo animal porcino con tórax abierto. La preparación experimental se muestra en la figura 1. Para el análisis de la contractilidad segmentaria regional, se implantaron dos pares de microcristales, siguiendo el eje longitudinal del corazón situándose en:

a) Zona isquémica: territorio irrigado por la CDA. Los cristales se implantaron en una zona del miocardio



Figura 1. *Serie sin isquemia.*

dependiente de la arteria a ocluir (descendente anterior), y que se corresponde con el ápex del ventrículo izquierdo.

b) Zona no isquémica: territorio irrigado por la arteria circunfleja (CCx), se corresponde con la base del ventrículo izquierdo.

El protocolo experimental de las distintas series se muestra en las figuras 2a y b. El estudio incluyó cinco series.

• Serie sham: estos animales se preparan e instrumentalizan pero no se les causa isquemia ni se someten a taquicardia.

• Serie sin isquemia pero con taquicardia producida mediante sobreestimulación ventricular

• Series con isquemia, por oclusión completa de la CDA, seguida de taquicardia:

-Serie con una isquemia continua de 10 minutos de duración.

-Serie con una isquemia continua de 20 minutos de duración.

-Serie con 20 isquemias breves (de dos minutos de duración) separada cada isquemia por 3 minutos de reperfusión.

El estudio del estrés oxidativo en este modelo de isquemia y taquicardia se realizó mediante la cuantificación de los niveles en suero de un antioxidante, el glutatión reducido (GSH) y su fracción oxidada (GSSG). También se midió la concentración de peróxidos lipídicos como marcador de oxidación en suero (LPO).

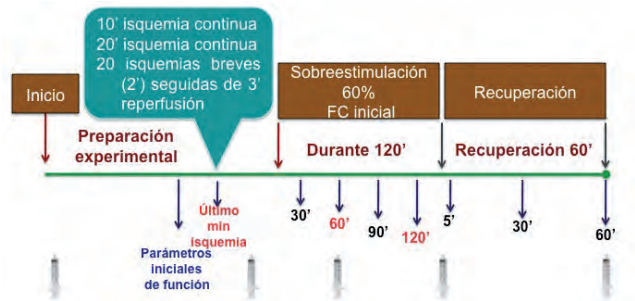


Figura 2. *Serie con isquemia.*

RESULTADOS.

A continuación se muestran, resumidos, los resultados más relevantes.

Parámetros de función global

Los resultados de los parámetros de función global mostraron que la serie con 20 isquemias breves (2') y repetidas (20 veces con periodos de 3' de reperfusión entre isquemias) fue la que mas alteró estos parámetros, tanto los de función sistólica (figuras 3a, b y c) como diastólica (figura 3d).

Parámetros de función regional

Uno de los hallazgos más destacables de este estudio con un protocolo de isquemia seguido de sobreestimulación ventricular fue encontrar una afectación más severa en la contractilidad regional de la zona no sometida a isquemia que en la sometida a isquemia, aunque ambas zonas sufrieron aturdimiento (figura 4).

Parámetros de estrés oxidativo

La realización de este protocolo produjo un aumento del estrés oxidativo que fue significativo sólo en las series con isquemia más intensa, sin encontrar una correlación con la actividad antioxidante que fue baja al final del experimento en todas las series (figuras 5a y b).

CONCLUSIONES.

1.- La preparación experimental realizada en este estudio y las condiciones ambientales asociadas, no influyó de forma significativa en las mediciones de la función cardiaca global y regional descritas y por tanto en los resultados.

2.- El protocolo experimental de 20 isquemias breves y repetidas seguidas por sobreestimulación ventricular izquierda durante 2 horas, a una frecuencia cardiaca supra-fisiológica:

2.1.- Afectó de forma más intensa la función global del ventrículo izquierdo que los protocolos con isquemia continua de 10 y 20 minutos de duración. Esta afectación persistió al menos 60 minutos tras el cese de la taquicardia y la interpretamos como aturdimiento miocárdico.

2.2.- En este protocolo, el aturdimiento de la función contráctil segmentaria fue más intenso en la región no sometida a isquemia (base del VI, dependiente de la CCx) que en la región sometida a isquemia (ápex, dependiente de la CDA).

2.3.- Solo en este protocolo, la afectación de la función global ventricular se correlacionó con la aparición de estrés oxidativo.

3.- Ni el protocolo de sobreestimulación sin isquemia previa, ni los protocolos con isquemias continuas (de 10 y 20 minutos) previas a la sobreestimulación, causaron una

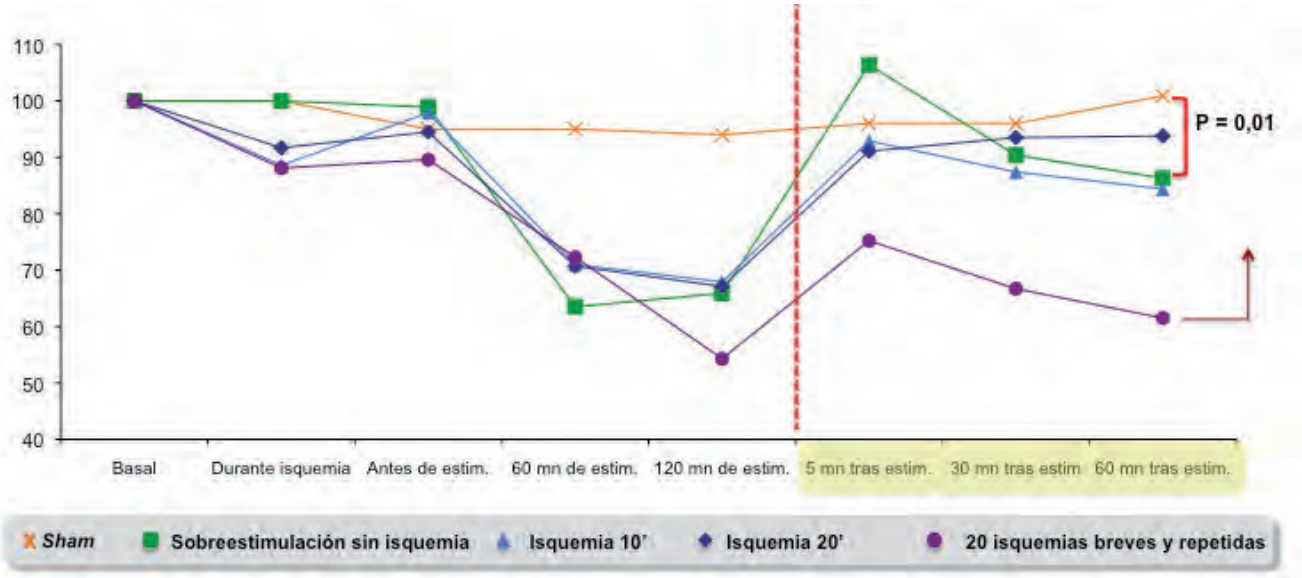


Figura 3a. *% cambio en la PSVI.*

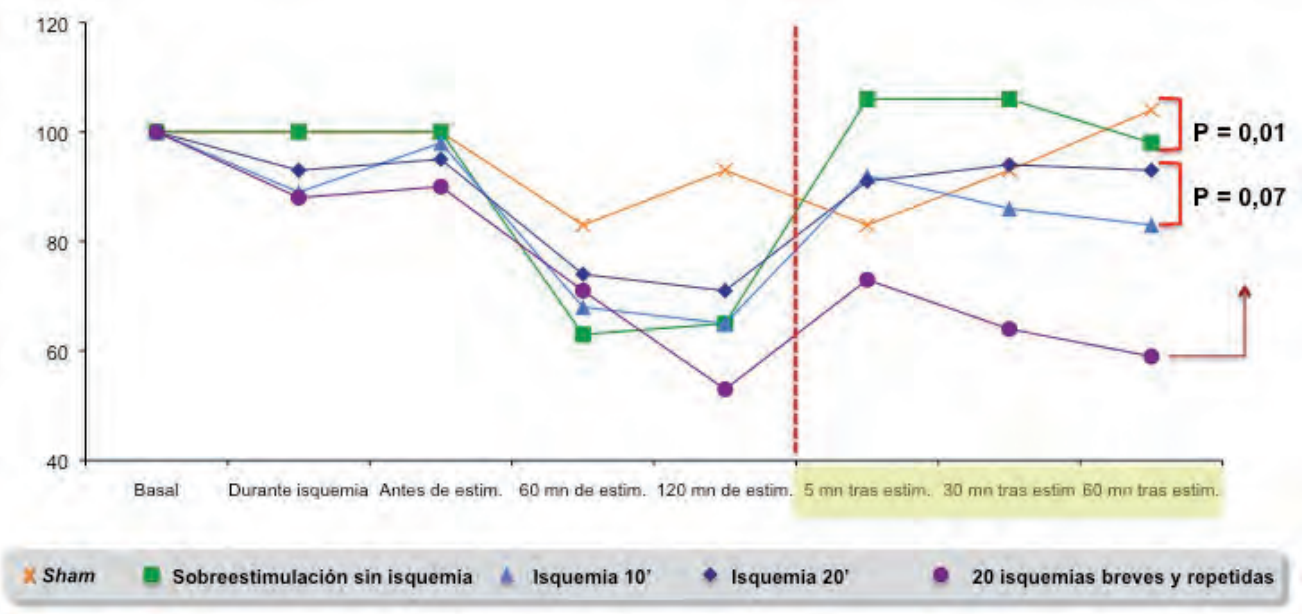


Figura 3b. *% cambio del volumen latido.*

afectación significativa, uniforme y duradera, de los parámetros de la función global y segmentaria del ventrículo izquierdo. Por ello, no los consideramos buenos protocolos experimentales de insuficiencia cardiaca aguda en el modelo porcino.

4.- La medición de lipoperóxidos y del glutatión en plasma de sangre periférica mostró valores heterogéneos, por lo que no consideramos que esta vía sea la idónea para la obtención de muestras para estudio de estrés oxidativo.

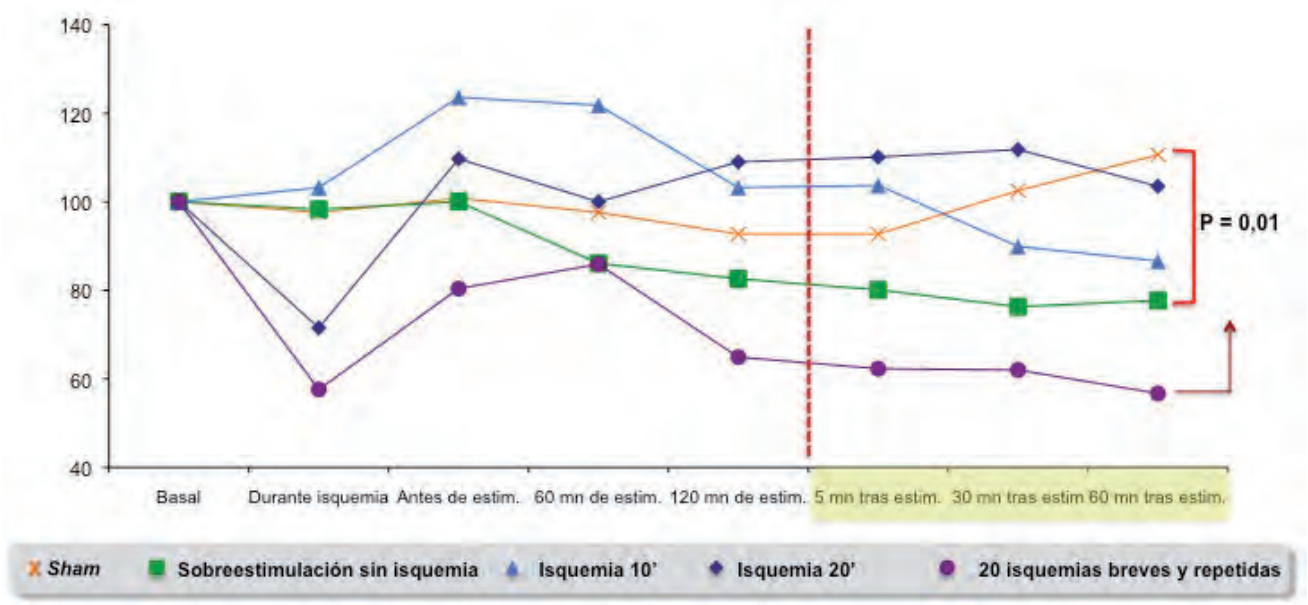


Figura 3c. *% de cambio de la dP/dt+.*

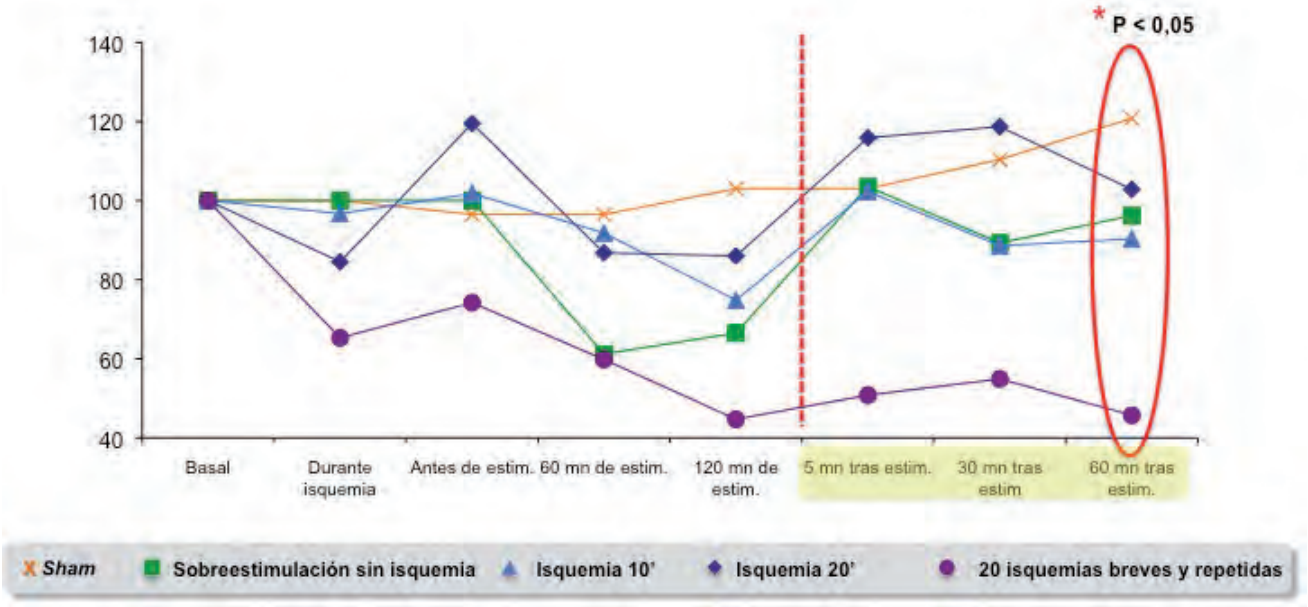


Figura 3d. *% de cambio de la dP/dt-.*

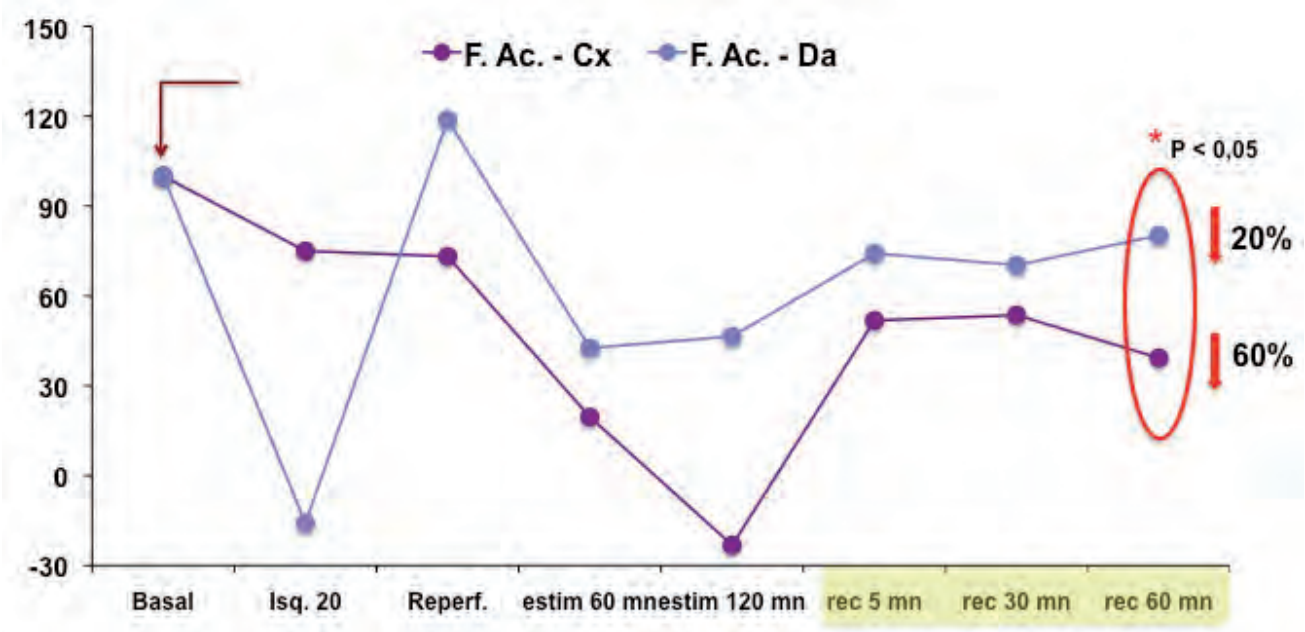


Figura 4. *Serie con 20 isquemias breves y repetidas.*

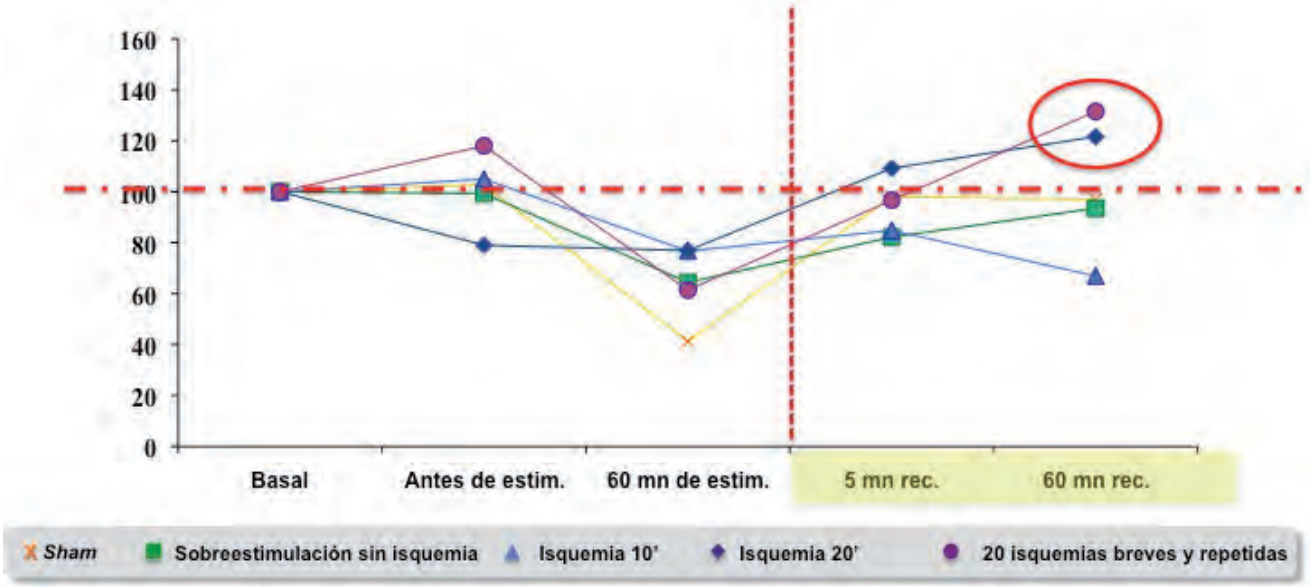


Figura 5a. *Evolución % de cambio de la concentración de LPO.*

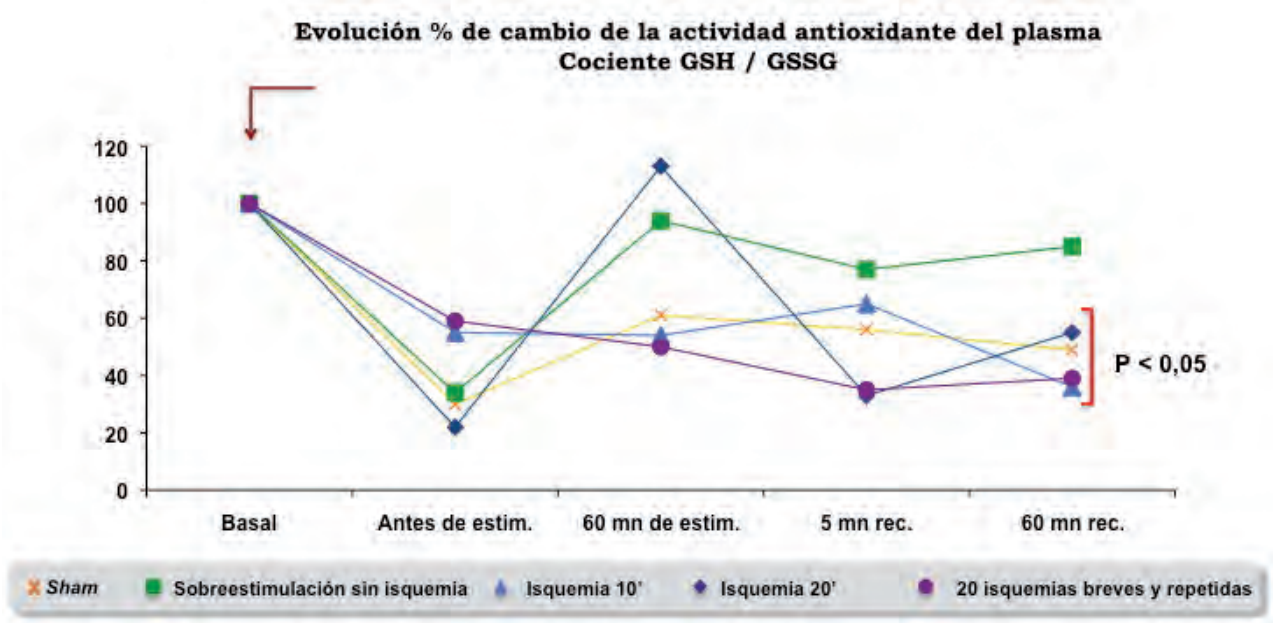


Figura 5b. *Evolución % de cambio de la actividad antioxidante del plasma. Cocienre GSH / GSSG.*

BIBLIOGRAFÍA.

1. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation 1982;* 66: 1.146-1.149.
2. Heyndrickx G.R., Millard R.W., McRitchie J., Maroko P.R., Vatner S.F. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest 1975;* 56: 978-985.
3. Bolli R., Zhu W.X., Thornby J.I., Padraig G.O., Roberts R. Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol 1988;* 254: H102-H114.
4. Fenelon G., Wijns W., Andries E., Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pace 1996;* 19: 95-106.
5. Khasnis A., Jongnarangsin K., Abela G.. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol 2005;* 28: 710-721.
6. Hernándiz A., Cosin-Aguilar J.A., Aguilar A., Díez J.L. Effect of short-duration electrically induced tachycardia on regional myocardial contractility. *Med Sci Monit 2008;* 14: BR 20-27.
7. El-Omar M., Dangas G., Mehran R., Lansky A., Kipshidze N., Polena S. et al. Usefulness of atrial fibrillation as a marker of outcome after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol. 2003;* 91: 232-234.
8. Burke S.W., Solomon A.J. Atrial fibrillation in patients after cardiovascular surgery: Incidence, risk factors, preventive and therapeutic strategies. *Am J Cardiovasc Drugs 2003;* 3: 95-100.
9. Cardinal R., Rousseau G., Bouchard C., Vermeulen M., Latour J.G., Pagé P. Myocardial electrical alteration in canine preparations with combined chronic rapid pacing and progressive coronary artery occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;* 286: H 1.496-1.506.
10. Monnet X., Colin P., Ghaleb B., Hittinger L., Giudicelli F.F., Berdeaux A. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J 2004;* 25: 579-586.
11. Shen Y.T., Lynch J., Shannon P., Wiedmann R. A novel heart failure model induced by sequential coronary artery occlusions and tachycardia stress in awake pigs. *Am J Physiol 1999;* 277: H 388-398.
12. Tomoike H., Franklin D., Ross J. Detection of myocardial ischemia by regional dysfunction during and after rapid pacing in conscious dogs. *Circulation 1978;* 58: 48-56