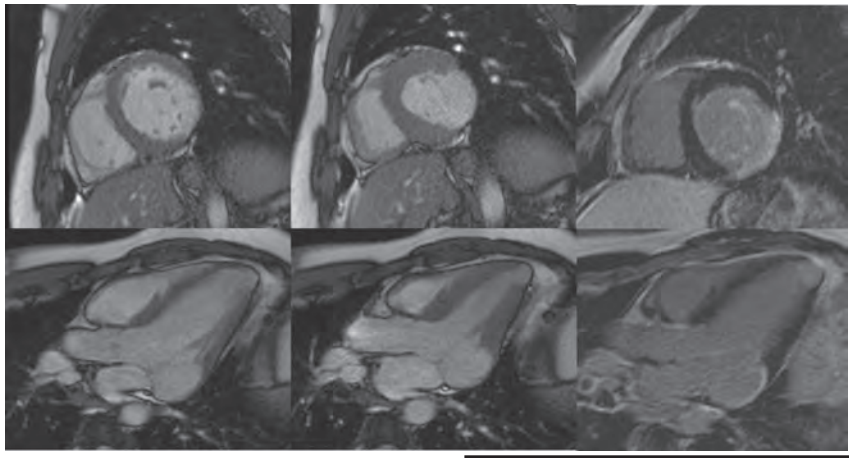
Latido

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

EDITOR: J. COSÍN SALES

www.svcardio.org

Sumario



EDITORIAL

Discurso del Presidente a la Asamblea.
Payá R. 255

ACTAS DE LA SVC

Acta de la Asamblea General Ordinaria 2015. 256

Relación de comunicaciones premiadas en el XXXII Congreso de la S.V.C. 261

COMUNICACIONES SELECCIONADAS

La determinación en sangre del regulador mitocondrial PGC-1α se correlaciona con su nivel en miocardio: estudio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.
Fabregat Ó., Augusto F., Mena A., Ridocci F., Juez M., García Fuster R., Gil O., Hornero F., Morell S., Martínez León J. 262

Corrección de la asincronía ventricular con la estimulación multipunto en la terapia de resincronización cardiaca, correlación con mejoría hemodinámica aguda.
Alonso P., Andrés A., Osca J., Cano Ó., Sanz J., Ferré M., Miró V., Sancho-Tello M.J., Olagüe J., Martínez L. 272

Trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda: un nuevo enfoque en la predicción de riesgo.
Santas E., Valero E., Escribano D., García Blas S., Palau P., Miñana G., Bodí V., Sanchis J., Chorro F.J., Núñez J. 280

Valor pronóstico del análisis del vector de bioimpedancia en pacientes ingresados por descompensación aguda de insuficiencia cardiaca: cohorte de validación.
Trejo-Velasco B., Fabregat Andrés O., Montagud V., Morell S., Núñez J., Fácila L. 289

ARTÍCULO ESPECIAL

Documento de consenso de las Sociedades Médicas de la Comunidad Valenciana para el manejo clínico práctico de la dislipemia. 294

CASOS CLÍNICOS

Aneurisma ventricular como hallazgo incidental en varón joven asintomático.
Payá A., Bonanad C., García Blas S., Santas E., Saurí A., Monteagudo C., Forner M.J., Haba J. 297

IN MEMORIAN

Pepe Bru
Junta Directiva de la Sociedad Valenciana de Cardiología. 300

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 3 • Julio - Diciembre 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:
RAFAEL PAYÁ SERRANO

Presidente electo:
LUIS ALMENAR BONET

Vicepresidentes:
MIRIAM SANDIN ROLLÁN (A)
JOSEP NAVARRO MANCHÓN (CS)

Secretario:
ENRIQUE PERIS DOMINGO

Secretario electo:
CARLOS CHAMORRO FERNÁNDEZ

Tesorero:
JULIO NÚÑEZ VILLOTA

Vocales:
RAFAEL RASO RASO (A)
ANA PESET CUBERO (CS)
CLAUDIA CABADES RUMBEU (V)

Editor:
JUAN COSÍN SALES

Responsable Página Web:
ALFONSO VALLE MUÑOZ

INSVACOR:
ANTONIO SALVADOR SANZ

RESPONSABLES DE LAS SECCIONES CIENTÍFICAS

ESTIMULACIÓN CARDIACA Y ARRITMIAS

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

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Presidenta: Clara Oliver Navarrete
Secretaria: Elena Castilla Cabanes

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
Secretaria: Esther Esteban

HEMODINÁMICA Y CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Presidente: Luis Andrés Lalaguna
Secretaria: Araceli Frutos García

ENFERMERÍA CARDIOLÓGICA

Presidenta: Nati Mihi Hornos
Secretario: Rafael Soler Carbó
Vocal por Castellón: Mª Carmen Martínez Muñoz
Vocal por Alicante: Laura Beneito Armengot

EDITORIAL

DISCURSO DEL PRESIDENTE A LA ASAMBLEA.

Ante todo quiero agradecer a todos los miembros de la Sociedad su acogida y apoyo para el desempeño de este cargo desde la elección de Murcia de 2013.

Quiero reconocer la labor realizada por la directiva saliente encabezada por el Dr. ***Juan Gabriel Martínez****, con la que hemos tenido el placer de trabajar durante los dos últimos años. Ha sido un período difícil en el que hemos tenido que afrontar el lanzamiento de los algoritmos terapéuticos de la Conselleria y afianzar el programa de angioplastia coronaria (Código Infarto) que se ha desarrollado en estos años.*

El funcionamiento de la Sociedad y el éxito de los Congresos no hubiera sido posible sin la colaboración de ***Pepe Bru*** *y* ***Ana Bru*** *que hacen que todo sea parezca sencillo, por lo que agradecemos su impagable contribución y confiamos en seguir contando con su apoyo.*

Mantenemos el compromiso con la culminación de temas pendientes de la anterior Junta Directiva (Valencia CF, etc.).

Ante los próximos dos años nuestro objetivo es generar ilusión en los miembros de la sociedad y animarlos a que aprovechen lo que la Sociedad Valenciana nos brinda.

En estos tiempos inciertos de cambios políticos, la ***Sociedad Valenciana de Cardiología*** *debe mantener e incrementar la colaboración con la* ***Conselleria de Sanitat****, en temas relacionados con nuestra especialidad y el cuidado de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Dentro de los aspectos a los que brindaremos atención preferente se encuentran:*

- *Rehabilitación cardíaca.*
- *Unidades de insuficiencia cardiaca.*
- *Cardiología extrahospitalaria.*
- *Análisis de la evolución y resultados del Código infarto.*
- *Ofrecer asesoramiento y colaboración en la organización de la asistencia y prevención de las enfermedades cardiovasculares.*

Otros puntos que a los que daremos prioridad en nuestra gestión de la Sociedad serán:

- Colaboración con la ***Sociedad Española de Cardiología*** *en los programas en desarrollo (Mimocardio, Incardio, InnovaSEC, etc.). Fomentar la utilización de sus recursos formativos.*

- Revitalización de las Secciones de la SVC. Promover la organización de jornadas o cursos con interés para los socios.

- Aumentar la participación de los MIR y cardiólogos "jóvenes", promoviendo que la ***SVC*** *sea una organización ágil y útil para atender sus necesidades formativas clínicas y de investigación (cursos de estadística, de redacción de artículos, etc.).*

- Mantener y fomentar la integración de la enfermería cardiológica en la ***SVC****.*

- Estudiar con las empresas farmacéuticas nuevas formas de colaboración con nuestra Sociedad, que no sólo incluyan la participación en el Congreso Anual.

- Potenciar la utilización de las TICs. Se desarrollará el portal web con nuevos contenidos como espacio para el residente, ofertas de empleo autonómicas, webinars de sesiones clínicas, links a eventos formativos nacionales, etc Trabajaremos para implementar la imagen y presencia en redes sociales como Twitter y Linkedin. Todo con el objetivo de facilitar la comunicación entre los socios y potenciar la imagen de la SVC en nuestra comunidad autónoma.

En resumen, creemos que la ***Sociedad Valenciana de Cardiología*** *por su trayectoria y el prestigio de sus miembros debe seguir aportando su valor en dos aspectos fundamentales:*

- *Docencia. Formación de sus miembros especialmente en su actividad anual más importante (Congreso de la SVC), pero también durante todo el año.*
- *Investigación. Fomentar la investigación mediante la política de becas y la propuesta de proyectos de investigación.*

Rafael Payá Serrano
Presidente SVC

ACTA DE LA ASAMBLEA GENERAL ORDINARIA 2015.

Hotel Sorolla Palace, Valencia, 29 de Mayo de 2015.

En Valencia, siendo las 18:30 horas del viernes 29 de mayo de 2015, en el XXXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología, tiene lugar la Asamblea General de la Sociedad, a fin de debatir, decidir y ejecutar los siguientes puntos del orden del día, previa convocatoria cursada a tal fin.

Siguiendo el orden del día;

1.- LECTURA Y APROBACIÓN DEL ACTA DE LA REUNIÓN ANTERIOR.

Se entrega a todos los asistentes una copia y tras su lectura se aprueba el Acta.

2.- INFORME DEL SECRETARIO.

El Dr. **Joaquín Osca** informa de las actividades administrativas y formativas de la Sociedad realizadas desde mayo de 2014:

Desde la última asamblea realizada en Castellón, la Junta Directiva se ha reunido en 8 ocasiones, una de ellas con el Comité Científico para la elaboración del programa científico del XXI Congreso de la Sociedad.

Actividades formativas de la Sociedad desde Mayo de 2014:

- ***XI Taller De Electrofisiología Cardiaca Clínica***, celebrado en Altea los días 27 y 28 de Febrero y organizado por la Sección de Arritmias y Electrofisiología de esta Sociedad.

- Sesión Clínica del Hosp. General Universitario de Alicante del 24 de Septiembre de 2014. ***"Avances en el tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio"***.

El nº de Socios en la Asamblea del 2014 era de 491 de los cuales 291 son Numerarios y 200 Asociados.

Relacion de altas:

- NUMERARIOS

Enrique García Cuenca
Daniela María Dubois Marqués
Rubén Fernández Galera
Raquel López Vilella
Emilio Galcera Jornet
José Méndez Gallego
Natalia Chacón Hernández
Paolo Racugno
Laura Higueras Ortega
José Mª Gómez Sansano
Luis González Torres
Eva Rumiz González
Mari Ferré

- ASOCIADOS

Rafael Calvo Vidal

Relacion de bajas

- NUMERARIOS

Juan Moreno Rosado, a petición propia por jubilación.
José Fco. Sotillo, a petición propia.
José Luis Marqués Defez, por fallecimiento.

- ASOCIADOS

Carmen Rosa Fabra Ortiz, a petición propia.

Después de las Altas y Bajas el nº de Socios queda en 500, de los cuales 300 son numerarios y 200 Asociados.

Se procede a confirmar las Altas y Bajas referidas.

3. XXXII CONGRESO. INFORME DEL PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR.

El Dr. **Joaquín Martín Pastor** como presidente del Comité Organizador informa que el XXXII Congreso ha contado con un total de 194 inscritos, algo más que el año anterior, deseando a todos los presentes que su presencia en la ciudad de Valencia haya sido satisfactoria. Considera que a nivel científico se han cumplido las mejores expectativas, tanto por las comunicaciones presentadas al Congreso como por las diferentes sesiones y mesas redondas que han tenido lugar. Todas ellas han aportado, ampliado y actualizado de forma significativa nuestros conocimientos en los diferentes temas tratados.

4. INFORME DEL TESORERO.

El Dr. **Juan Miguel Ruiz Nodar** informa que el año 2014 ha sido difícil en el terreno económico debido a la dificultad de colaboración por parte de la Industria Farmacéutica y ya en el XXXI Congreso tuvimos un pequeño déficit económico.

Debido a los gastos de funcionamiento de la Sociedad y por estos menores ingresos del Congreso anual, el año 2014 nos refleja pérdidas contables, no obstante la Sociedad tiene una situación de estado contable positivo de **140.964,73 €** al final de 2014.

La Sociedad ha presentado sus libros de contabilidad al Registro Mercantil de Valencia, adaptados al Plan General contable y gestionado por Auren Consultores como todos los años, habiendo cumplido también sus obligaciones con Hacienda.

5. INFORME DEL EDITOR DE LATIDO.

En primer lugar, El Dr. **Juan Cosín** se disculpa por no poder estar presente en la asamblea. La revista **LATIDO** ha seguido una actividad similar a la de años previos, dos números regulares y el número extraordinario del Congreso, habiendo sido ya de forma totalmente electrónica, con una hoja de presentación que incluye los títulos de los artículos y desde donde se puede acceder al contenido.

El Dr. **Cosín** como miembro de la junta ha participado en otras actividades: Colaboración en la preparación de un documento de consenso de las sociedades científicas de la Comunidad Valenciana sobre el manejo de la dislipemia, en este documento han participado las sociedades: Semergen, SEMFYC, la Sociedad Valenciana de Hipertensión y riesgo vascular, la Sociedad Valenciana de Endocrinología, la Sociedad Valenciana de Nefrología, la Sociedad Valenciana de Medicina Interna, la de Neurología y por supuesto la Sociedad Valenciana de Cardiología. El documento pretende servir de base como argumento científico de cara a la Conselleria para simplificar el algoritmo de prescripción de fármacos y polipemiantes, aunque el documento está preparado desde comienzos del año 2015, la SEMFYC exigió la publicación del Improve-it para respaldarlo y se decidió hacerlo así cuando el documento esté finalmente aprobado pues será publicado en la revista **LATIDO**.

También se ha participado en la puesta en marcha de un proyecto de prevención cardiovascular en colaboración con el Valencia CF, aunque el proyecto que se viene gestionando desde hace bastantes años, ha permanecido parado por la situación económica y accionarial del Valencia CF, con la llegada del nuevo dueño, parece que el proyecto se ha reactivado y según comentan el director y subdirector de la Fundación del Valencia, el proyecto cuenta con grandes posibilidades de ser aprobado por el patronato de la Fundación. A mediados de junio se va a reunir el patronato y sabremos si se aprueba o no, si así fuera empezaríamos en otoño con este proyecto.

El Dr. **Cosín** recuerda que serán bienvenidas, todas las sugerencias, artículos o casos clínicos que quieran enviar para ser publicados en la revista **LATIDO**.

6. INFORME DE LOS RESPONSABLES DE LAS SECCIONES CIENTÍFICAS.

6.1. Estimulación cardíaca y arritmias.

El Dr. **Ferrero** informa que se ha realizado el Taller de Altea de Electrofisiología básica dirigido a residentes de último año y adjuntos interesados en el tema. El Taller se llevó a cabo los días 27 y 28 de febrero y asistieron 16 alumnos.

Se van a impulsar desde la Sociedad 2 registros: uno de monitorización con un registro holter de larga duración (un mes) a través de un sistema de banda, en pacientes tratados mediante ablación de fibrilación auricular y otro relacionado con la detección de la apnea del sueño por marcapasos.

6.2. Cardiología Clínica.

La Dra. **Sandin** informa que desde Noviembre de 2014 a Febrero de 2015, en el Hospital General de Elche, tuvo lugar un ***"Curso de Actualización de Cardiologia para Médicos de Atención Primaria"*** con el apoyo de la Sociedad Valenciana de Cardiología y la Sociedad Valenciana de Hipertensión.

En abril de 2015 solicita su dimisión como presidenta por pasar a ser la Vicepresidenta por Alicante de la nueva Junta Directiva, por lo que la Dra. **Clara Oliver Navarrete** que era la secretaria pasa a ser la presidenta y la Dra. **Elena Castilla Cabanes** pasa a ser la nueva secretaria de la Sección.

6.3. Preventiva y otros factores de riesgo cardiovascular.

Nada a destacar de la actividad realizada en el año. La Dra. **Margarita Gudín** pasa a ser la presidenta de la sección y **Manuel Gómez** el secretario.

6.4. Cardiopatía isquémica, ecg y fisiopatología del ejercicio.

Ningún representante de la sección.

6.5. Imagen Cardiaca.

Ningún representante de la sección.

6.6. Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.

Ningún representante de la sección

6.7. Enfermería Cardiológica.

Realizamos la Reunión Extraordinaria de la Sección de Enfermería el día 06 de noviembre de 2014. A la reunión extraordinaria de la sección asisten:

Dña. **Natividad Mihi Hornos** (Presidenta)

D. **Rafael Andrés Soler Carbó** (Secretario)

ORDEN DEL DIA:

1º.- Lectura del Acta anterior.

2º.- Organización de la Mesa Redonda de Enfermería para el próximo XXXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología, que se realizará los días 28 y 29 de Mayo, en Valencia.

Nos ponemos en contacto con las dos vocales de la Sección, Dña. **Mª Carmen Martínez Muñoz**. (Vocal por Castellón) y Dña. **Laura Beneito Armengot**. (Vocal por Alicante), para comunicarles que desde la SVC nos han pedido que realicemos la propuesta de Mesa Redonda de Enfermería para el próximo congreso de la Sociedad que se realizará en el mes de mayo de 2015, y para que a través del correo electrónico aporten sus propuestas, opiniones, temas de interés, etc. lo más pronto posible.

La Mesa de Enfermería la titulamos: ***"Intervenciones de enfermería en el paciente cardiológico".***

Y nos pusimos a trabajar para que fueran 4 los ponentes, y así abarcar todas las áreas donde está presente la enfermería, atendiendo a los pacientes Cardiológicos: Unidad de Hospitalización, Unidad de Diagnósticos Cardiológicos / Consultas Externas, Unidad de Hemodinámica y Laboratorio de Electrofisiología.

El día 10 de marzo de 2015, acudimos a la Reunión del Comité Científico de la SVC.

Por último, informamos en la Asamblea General de la Sociedad que, el año que viene se va a realizar el **XXXVII Congreso Nacional de la AEEC** en la ciudad de Valencia, los días 5, 6 y 7 de mayo de 2016, motivo por lo que nos han pedido la máxima colaboración, a todos los integrantes de la Sección de Enfermería de la S.V.C., se la hemos prestado acudiendo a las reuniones que se han convocado, y formando parte del Comité Organizador.

Por nuestra parte solicitamos al Comité Organizador del próximo Congreso de la SVC en 2016, y a la nueva Junta, que procuren programarlo en fechas diferentes, a las descritas, para que no coincidan los dos Congresos al mismo tiempo.

7. INFORME DEL RESPONSABLE DE LA PÁGINA WEB.

Destacar que en la página web se han actualizado contenidos en el último año que han estado relacionados con el Congreso incluyendo toda la información relacionada con el mismo, fechas, lugar, programas, plantillas de comunicaciones. En relación con la revista **LATIDO** se han actualizado todos los volúmenes de **LATIDO** publicados desde el último Congreso ordenados por fechas, también se ha actualizado contenido de la Agenda donde se da información acerca de cursos y congresos de nuestro entorno, además hay un enlace al portal www.mimocardio.org como iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología para pacientes. Se ha continuado con la actividad de la cuenta Twitter @svccardio con la que contamos actualmente con 340 seguidores y más de 400 twitteros. Se agradece el compromiso de **Boehringer Ingelheim** para sufragar el coste técnico de la web, se recuerda que el asesoramiento científico nunca ha sido remunerado.

El Dr. **Fácila** se despide de la coordinación científica de la web y cuenta twitter y agradece a las distintas juntas su apoyo a lo largo de estos 8 años, desea un camino de éxitos a los nuevos encargados y se pone a disposición de la nueva Junta para cualquier colaboración puntual o aclaración del funcionamiento de los sistemas de comunicación.

8. INFORME DEL PRESIDENTE DE INSVACOR DR. D. ANTONIO SALVADOR SANZ.

El Instituto Valenciano del Corazón ha desarrollado una serie de actividades: Unidad de Rehabilitación Cardíaca en el Polideportivo Municipal de Abastos: dos grupos de 20 pacientes cada uno acuden una hora dos días por semana. En Enero de 2015, se abre una nueva Unidad de Rehabilitación Cardiaca en Xàtiva, bajo la dirección del Dr. **Jorge Sánchez Torrijos**, quien ha reclutado un grupo de 15 pacientes que realizan los mismos ejercicios dos veces por semana.

Charlas gratuitas para pacientes y familiares: Cinco sesiones de 4 horas dedicadas a los siguientes temas: Control de factores de riesgo cardiovascular, Información sobre alimentación y hábitos dietéticos cardiosaludables, Ejercicio físico: el fisioterapeuta responde, Problemas emocionales en la enfermedad cardiovascular y Reanimación Cardiopulmonar Básica. Todos ellos realizados en la EVES.

Cursos de Primeros Auxilios y RCP: Se realizaron cinco a lo largo del año, todos acreditados por la EVES, con un total de 90 horas lectivas.

Cursos de Desfibriladores Externos Automáticos (DEA), tanto iniciales como de reclaje siguiendo las recomendaciones de la legislación vigente: 11 cursos ocupando un total de 140 horas. Todos ellos acreditados por la EVES.

Talleres de Demostración RCP-DEA: dos de 4 horas cada uno.

Colaboración con la Sección de Arritmias de la SEC en su Reunión Científica celebrada en Alicante (Abril 2015): Instalación de Carpa de RCP.

Jornada de Alimentación saludable, con énfasis en la importancia de los frutos secos, en Restaurante Riff de Valencia, a iniciativa de la Fundación Española del Corazón y sponsorizada por Nueces de California.

Día Mundial del Corazón 2015 – 27 de septiembre de 2015: Mesa Redonda en el Centro Cultural Bancaja de Valencia, sobre Factores de Riesgo Cardiovascular y Alimentación.

Desayunos Cardiosaludables en Colegios de Enseñanza Media e Institutos.

Bautismo de Golf – Se celebró el pasado sábado 7 de Febrero. Actividad deportiva para destacar la importancia preventiva del ejercicio físico.

Colaboración anual con la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana: Mesa Redonda sobre Corazón y Envejecimiento en Junio 14.

Reconocimiento de la Generalitat Valenciana a **INSVACOR** - El pasado martes, 17 de febrero, el Salón de Actos del Hospital La Fe acogió la celebración de una Jornada de Reconocimiento a las Asociaciones de Pacientes y Familiares y Voluntariado Sanitario de la Comunitat Valenciana, en la que **INSVACOR** vio reconocido su trabajo desempeñado a través del Programa de Rehabilitación Cardiaca Fase III.

9. INFORME DEL PRESIDENTE.

El presidente informa que se trata de un informe de despedida:

Recuerdo una llamada en marzo o abril de hace cuatro años de **María José Sancho Tello** comunicándome que la nueva Junta Directiva, presidida por **Jorge Ruvira** y por ella como secretaria ,que iba a asumir el relevo en el congreso a celebrar en Mayo, había pensado en mi persona para presentar mi candidatura a presidente de la SVC. Evidentemente acepte y elegí para que me acompañase como secretario a **Chimo Osca**, que además de excelente profesional, es un entrañable amigo. No me fue muy difícil aceptar, pues previamente ya había estado vinculado a la SVC, como vocal por Alicante los años 1993-1995, siendo presidente mi entonces y todavía jefe **Paco Sogorb**, y posteriormente Vicepresidente por Alicante los años 2003-2005, diez años después, acompañando al entonces presidente **Salvador Bellver**. Por todo ello, me sentía comprometido con la SVC y me ilusionó el completar mi servicio a la sociedad asumiendo la Presidencia.

En Mayo de 2013 tomamos el relevo en la Junta Directiva coincidiendo con la primera reunión conjunta de la SVC con la Sociedad Murciana de Cardiología que se celebró en Murcia. Presentamos entonces el que iba a ser nuestro programa para los próximos dos años, y creo humildemente que lo hemos cumplido de forma satisfactoria.

La transmisión del conocimiento cardiológico es una de las principales funciones de esta Sociedad, y una de las razones de su existencia. Hemos puesto nuestro empeño en mantener la actividad científica en el nivel más alto posible, tanto con la organización de los congresos anuales de la Sociedad, el pasado año en Castellón y este año en Valencia, como fomentando reuniones y cursos de formación, muchos de ellos a través de las diferentes Secciones. Y todo ello en un marco económico difícil de colaboración por parte de farmaindustria. La colaboración de la forma tradicional, con stands p.e., es complicada y habrá que buscar nuevas formas de colaboración para poder mantener la actividad científica de la sociedad.

Nos comprometimos a continuar el diálogo con la administración, siempre y cuando no se atentase a los principios tanto éticos como científicos que debemos defender como médicos y como cardiólogos. Así, hemos mantenido, como no podría ser de otra forma, nuestro apoyo en el desarrollo y continuación del Código Infarto, que fue uno de los objetivos principales de la anterior Junta Directiva, pero lamentamos, y así se le hizo saber a los responsables de la Conselleria, la falta de un registro oficial de actividad en Código Infarto que permita conocer de forma real y fiable la situación actual en nuestra comunidad. También se le ha hecho saber a la Conselleria el desacuerdo con la restricción al uso del TAVI, controlado en nuestra comunidad por los cirujanos cardíacos, y la imposibilidad del uso de los clips mitrales.

Mostramos nuestra total oposición a la imposición por parte de la Conselleria de Sanidad de los algoritmos de decisión terapéutica desarrollados en las reuniones de los diferentes Comités Autonómico de Posicionamiento Terapéutico (CAPOTE) ya que pensábamos que se regían principalmente por criterios economicistas y no científicos. Se firmó un documento de rebeldía junto con otras sociedades, ante el cual Conselleria manifestó su empeño si o si de desarrollar los algoritmos. De esa forma se decidió acudir a las reuniones en un intento de influir y modificar la estructura de los algoritmos, sintiéndonos en ocasiones como meros “convidados de piedra”. Afortunadamente el desarrollo de nuevos algoritmos esta por ahora paralizado.

Por ultimo agradecer el apoyo de **Pepe** y **Ana Brú**, que realmente facilitan sobremanera nuestro trabajo.

Y como no, expresar mi total agradecimiento a todos los compañeros que han compartido conmigo estos años la tarea de dirigir esta sociedad: gracias **Chimo**, gracias **Juanmi**, gracias **Miriam**, gracias **Quino**, gracias **Alex**, gracias **Carlos**, gracias **Juan** y **Lorenzo**, y gracias a todos los socios de la **SVC**.

Gracias también a **Rafa** y **Quique** que ahora tenéis que asumir la presidencia de la nueva junta, para lo cual contáis con mis mejores deseos. Y enhorabuena al presidente y secretarios electos **Luis** y **Rafa**.

Muchas gracias a todos.

10. INFORME Y LECTURA DE LOS PREMIOS OTORGADOS A COMUNICACIONES PRESENTADAS Y BECAS DE INVESTIGACIÓN 2015.

Los premios y Becas tendrá lugar la lectura en la Cena de Gala.

11. RUEGOS Y PREGUNTAS.

No hubo preguntas por lo que se pasa a la votación de la nueva Junta Directiva que resulta elegida sin que exista una candidatura alternativa. Los candidatos presentados son como Presidente electo **Luis Almenar Bonet** del Hospital la Fe de Valencia y como Secretario Electo **Carlos Chamorro Fernandez** del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy y los componentes de la nueva Junta serían: Vicepresidente por Alicante **Miriam Sandin Rollan**, Vicepresidente por Castellón **Josep Navarro Manchon**, Tesorero **Julio Núñez Villota**, Vocal por Alicante **Rafael Raso Raso**, Vocal por Castellón **Ana Peset Cubero**, Vocal por Valencia **Claudia Cabades Rumbeu**, Editor **Juan Cosin Sales** y Encargado de la página web **Alfonso Valle Muñoz**.

Se presenta la nueva Junta Directiva.

12. DISCURSO DEL PRESIDENTE ENTRANTE.

Aparece como editorial.

Tras la presentación de la nueva junta y el discurso del nuevo presidente finaliza la Asamblea a las 19 horas y 40 minutos.

RELACIÓN DE COMUNICACIONES PREMIADAS EN EL XXXII CONGRESO DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA.

PREMIO MEDTRONIC.
Cardiología Clínica.
Trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 tras un ingreso por insuficiencia cardíaca aguda: un nuevo enfoque en la predicción de riesgo.
Autores: *Santas E., Valero E., Escribano D., García-Blas S., Palau P., Miñana G., Bodí V., Sanchis J., Chorro F.J., Núñez J.*
Hospital Clínico Universitario de Valencia.

PREMIO GRUPO FERRER.
Cardiopatía Isquémica.
Impacto de la anemia en el manejo y el pronóstico a largo plazo de los pacientes ingresados por Sindrome Coronario Agudo.
Autores: *Fernández R., Roldán I., Sauri A., Fernando J., Salvador I., Seller J., Pérez J., Pérez-Olivares C., Romero E., Mora V.*
Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

PREMIO SVC.
Epidemiologia, HTA y otros FRCV.
Deficiencias en el control lipídico de pacientes en prevención secundaria.
Autores: *Cosín J., Ruvira J, Maceira A., Buendía F., Dallí E., Hervás M.A., Moreno A., Cabrera A., Esteban E., Sotillo J.*
Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

PREMIO BIOTRONIK.
Estimulación Cardiaca y Arritmias.
Corrección de la Asincronía Ventricular con la estimulación multipunto en la terapia de resincronización cardíaca, correlación con mejoría hemodinámica aguda.
Autores: *Alonso P., Andrés A., Osca J., Cano Ó., Sanz J., Ferré M., Miró V., Sancho-Tello M.J., Olagüe J., Martínez L.*
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

PREMIO SVC.
Ecocardiografia y otras Técnicas de Imagen.
Predicción de eventos cardíacos mayores a largo plazo mediante resonancia magnética cardiaca, tras un IAM con elevación del segmento ST.
Autores: *Payá A., Bonanad C., Escribano D., Racugno P., Monmeneu J.V., López M.P., Gavara J., Núñez J., Chorro F.J., Bodí V.*
Hospital Clínico Universitario de Valencia

PREMIO BISBALSOL.
Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Papel de la lipocaina asociada a la gelatinasa neutrófila en la detección precoz de la nefropatía inducida por contraste tras una coronariografía.
Autores: *Escribano D., Valero E., Núñez J., Rodríguez J.C., Moyano P., García S., Mainar L., Chorro F.J., Sanchis J.*
Hospital Clínico Universitario de Valencia.

PREMIO SVC.
Cardiología Experimental e Investigación Básica.
La determinación en sangre del regulador mitocondrial PGC-1α se correlaciona con sus niveles en miocardio: estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
Autores: *Fabregat O., Paredes F. Mena A., Ridocci F., Juez M., García-Fuster R., Gil O., Hornero F., Morell S., Martínez León J.*
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

PREMIO SVC
Enfermería
¿Es beneficioso el tratamiento coronario percutáneo en pacientes octogenarios?
Autores: Aroca L., Calvo R., Gurrea F.M., Jornet D., Valdes S., Martínez L.M., Pomar F.M.
Hospital de la Ribera.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

LA DETERMINACIÓN EN SANGRE DEL REGULADOR MITOCONDRIAL PGC-1α SE CORRELACIONA CON SUS NIVELES EN MIOCARDIO: ESTUDIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA.

Fabregat Andrés Ó.[1,2], Augusto Paredes F.[3], Mena Durán A.[3], Ridocci Soriano F.[1], Juez López M.[3], García Fuster R.[3], Gil Albarova Ó.[3], Hornero Sos F.[3], Morell Cabedo S.[3], Martínez León J.[3]

[1.] Serv. de Cardiología. Inst. Cardiovascular. Consorcio Hosp. General Univ. de Valencia.
[2.] Fund. para la Investigación Hosp. General Univ. de Valencia.
[3.] Serv. de Cirugía Cardiaca. Inst. Cardiovascular. Consorcio Hosp. General Univ. de Valencia.

OBJETIVOS:

Peroxisome proliferator activated receptor-γ coactivator-1α (PGC-1α) es un coactivador transcripcional clave en la protección miocárdica en modelos animales de isquemia cardiaca e insuficiencia cardiaca, y podría ser relevante su uso como marcador pronóstico. Nuestros estudios previos mostraron que la estimación periférica del nivel de ARNm de la molécula es plausible y que su inducción se correlaciona con la extensión de la necrosis miocárdica y el remodelado ventricular en pacientes con infarto agudo de miocardio. En este estudio, tratamos de determinar si la expresión miocárdica y periférica de PGC-1α se encuentran efectivamente correlacionadas, analizando además la variabilidad de su expresión según la prevalencia de enfermedades metabólicas.

MÉTODOS:

Cohorte de 35 pacientes consecutivos con estenosis aórtica grave sometidos a recambio valvular aórtico. La expresión de PGC-1α se determinó de forma simultánea mediante PCR cuantitativa en biopsias de miocardio y muestras de sangre periférica.

RESULTADOS:

En base a las biopsias miocárdicas obtenidas durante la cirugía, encontramos que los niveles de ARNm de PGC-1α en sangre periférica guardaban una buena correlación con la expresión miocárdica (índice Kappa 0.66, p<0.001). La mayor expresión sistémica de PGC-1α se asoció con niveles superiores de expresión de ciertas dianas como silent information regulator 2 homolog 1 (SIRT-1), y mejor estado antioxidante. Contrariamente, bajos niveles de expresión se asociaron con un mayor perfil proinflamatorio, y esta situación fue más frecuente en pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES:

Concluimos que la estimación no invasiva de la expresión de PGC-1α a través de muestras de sangre periférica proporciona una adecuada aproximación al estado constitutivo de expresión del sistema de protección mitocondrial regulado por PGC-1α, y esto podría ser utilizado como marcador pronóstico en ciertas enfermedades cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE:

Peroxisome proliferator activated receptor-γ coactivator-1α; expression de ARNm; cirugía cardiaca; marcador pronóstico.

INTRODUCCIÓN.

Peroxisome proliferator activated receptor-γ coactivator-1α (PGC-1α) es un coactivador transcripcional clave en la regulación de genes implicados en el metabolismo oxidativo y la biogénesis mitocondrial. Participa en el control de las respuestas celulares a diferentes demandas metabólicas induciendo la expresión de genes que de forma coordinada incrementan la capacidad oxidativa de la célula, incluyendo genes del metabolismo energético[1]. El incremento de la capacidad de fosforilación oxidativa se asocia generalmente con un aumento en la producción de radicales libres, y este efecto negativo se compensa ampliamente a través de sistemas antioxidantes promovidos por PGC-1α, lo que resulta en una reducción neta de especies reactivas de oxígeno cuando PGC-1α se encuentra activo[2]. Así, PGC-1α ha demostrado su rol central tanto en el control metabólico como en la diferenciación mitocondrial en tejidos con altas tasas metabólicas, como el miocardio[3,4].

Comunicación presentada en el **XXXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología**, Valencia Mayo 2015.

Premio SVC a la mejor comunicación sobre Cardiología Experimental.

Recibida el 8 de Julio de 2015. Aceptada para publicación el 10 de Julio de 2015.

Correspondencia: Óscar Fabregat Andrés.
Serv. Cardio. Inst. Cardiovascular. Cons. Hosp. Gen. Univ. de Valencia.
Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 (VALENCIA).
e-mail: osfabregat@gmail.com

La expresión constitutiva de PGC-1α refleja probablemente el estado metabólico global del organismo, donde niveles elevados de expresión se asocian presumiblemente con un mayor uso del metabolismo aerobio y menor estrés oxidativo, y un bajo nivel de expresión de la molécula probablemente refleja una mayor dependencia del metabolismo glicolítico y mayor producción de radícales libres de oxígeno. Ésta última situación suele ser más frecuente en pacientes diabéticos, como ya se ha descrito[5]. De forma reseñable, los bajos niveles de expresión de PGC-1α reportados en estos pacientes podrían ser la causa de la pobre tolerancia al daño por isquemia que generalmente se observa en pacientes con trastornos metabólicos[6,7].

En este sentido, se ha propuesto que PGC-1α puede desempeñar un rol protector en modelos animales de isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca[8,9], y ese papel central podría utilizarse como marcador pronóstico en ciertas enfermedades cardiovasculares. Dado que la determinación directa de la expresión de PGC-1α en el corazón no es plausible, nuestro grupo evaluó en trabajos anteriores si podía analizarse la actividad de la molécula en sangre periférica de pacientes con infarto agudo de miocardio, y encontró que la estimación no invasiva de la expresión de PGC-1α podía llevarse a cabo[10] y que, además, la inducción en su expresión se asociaba con la extensión del infarto y la prevalencia de remodelado ventricular[11].

Sin embargo, hasta el momento no se había evaluado si efectivamente la expresión periférica de la molécula se correlacionaba con sus niveles en miocardio, siendo de vital importancia para validar los resultados de trabajos anteriores. Así, en el presente estudio, analizamos de forma simultánea la expresión de PGC-1α tanto en muestras de sangre periférica como en biopsias de tejido miocárdico, en pacientes sometidos a cirugía valvular cardiaca, y se correlacionaron ambas tanto con el nivel de expresión de diferentes dianas génicas del sistema de protección mitocondrial frente a estrés oxidativo (como superoxide dismutase 2 [SOD2]), como con reguladores directos de actividad de PGC-1α (como AMP-activated protein kinasa [AMPK] y silent information regulator 2 homolog 1 [SIRT-1], que generan cambios en la actividad de la molécula a través de modificaciones postranscripcionales)[12,13]. Además, se evaluó el estado antioxidante total y marcadores de autofagia, como indicadores de comorbilidad y enfermedad avanzada. La autofagia es una vía de degradación y reciclado de proteínas y organelas citoplasmáticas a través de lisosomas que juega un rol fundamental en la homeostasis cardiaca. En este sentido, algunos estímulos como la hipoxia pueden inducir autofagia protegiendo frente al daño por isquemia-reperfusión[14,15], y se ha sugerido que esto puede jugar un importante papel en la regresión de la hipertrofia ventricular en situaciones de mejora de poscarga en modelos animales[16,17].

El objetivo del estudio fue, por tanto, determinar si la expresión miocárdica y periférica tanto de PGC-1α como de sus genes dianas presenta un buena correlación, y de forma adicional, analizar la variabilidad en la expresión de PGC-1α en función del estado proinflamatorio del paciente y la prevalencia de algunos trastornos metabólicos como la diabetes.

MÉTODOS.

Población de estudio.

Se trata de una cohorte de pacientes remitidos de forma selectiva a nuestro servicio de cirugía cardiaca para recambio valvular aórtico entre junio y diciembre de 2014. Los criterios de inclusión fueron: estenosis aórtica grave con indicación quirúrgica, con o sin enfermedad coronaria concomitante; ausencia de episodios de descompensación de insuficiencia cardiaca o eventos coronarios en los tres meses previos a la intervención; y ser mayor de edad con capacidad para firmar el consentimiento informado. Se seleccionaron sólo pacientes estables con enfermedad valvular aórtica con el objeto de homogeneizar la muestra con respecto a características clínicas y quirúrgicas así como en la obtención de las biopsias cardiacas.

Variables clínicas y bioquímicas.

Los datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica, considerando factores de riesgo cardiovascular y tratamiento farmacológico. Se registraron valores bioquímicos basales como la glucosa, la hemoglobina y la creatinina. Para caracterizar la respuesta inmune a la cirugía, se registraron: leucocitos previos a la intervención y a las 48 horas (h.) (incluyendo neutrófilos, linfocitos y monocitos en valores absolutos y percentuales); valor de proteina C reactiva (PCR) basal, a las 24 h. de la intervención y a las 48 h. y valores de lactato basales, a las 8 h., a las 24 h. y a las 48 h. Como marcador de necrosis miocárdica se registró el valor máximo de troponina I seriado.

Ecocardiografía.

Se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico a todos los pacientes Se registraron los siguientes parámetros: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, excursión sistólica del anillo tricúspide, y el valor indirecto de presión de arteria pulmonar sistólica a través del flujo de regurgitación tricúspide.

Cirugía cardiaca.

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de recambio valvular aórtico mediante estereotomía media. Los pacientes con enfermedad coronaria concomitante, fueron sometidos asimismo a cirugía de revascularización

aortocoronaria. Se registraron el tiempo total de circulación extracorpórea y el tiempo de isquemia miocárdica.

Adquisición de biopsias cardiacas.

Se obtuvieron biopsias de tejido endomiocárdico durante el recambio valvular aórtico. El acceso endoventricular se realizó a través de aortotomía oblicua a 15 mm de la región sinotubular, y los especimenes se obtuvieron del septo ventricular izquierdo basal.

Preparación de las células mononucleares de sangre periférica.

Inmediatamente tras el inicio de la circulación extracorpórea, se obtuvieron 6-8 mL de sangre periférica en tubos Vacutainer con EDTA, que fueron utilizados para aislar células mononucleares mediante centrifugación utilizando Ficoll-Paque™ (Miltenyi Biotec). Las células así aisladas se analizaron usando Cytospin y Fast Panoptic Staining (Panreac). Sólo las preparaciones con >90% de células mononucleares se utilizaron para los análisis.

PCR cuantitativa en tiempo real.

El ARN total se aisló usando Trizol™ (Invitrogen) y la calidad del mismo se evaluó mediante un bioanalizador y se cuantificó por Nanodrop. Todo el ARN utilizado tenía un ratio de absorbancia entre 260 y 280 ≥1'8, con un número de integridad de ARN superior o igual a 8. La expresión relativa de PGC-1α, SOD2, AMPK y SIRT-1 se determinó mediante PCR cuantitativa de ADNc retrotranscrito (qRT-PCR) mediante *primers* específicos según lo descrito previamente[18]. Los resultados se expresaron como expresión *x-fold* sobre el valor mínimo detectado entre todos los pacientes.

Evaluación del estado antioxidante.

El estado antioxidante total de los pacientes se evaluó en muestras de plasma usando un kit *Trolox™ Equivalent Antioxidant Capacity*, basado en la reacción del cromógeno 2,2′-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) radical (ABTS•), ampliamente utilizado en este contexto.

Ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Valencia y del Instituto Cardiovascular del centro. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado y los procedimientos del estudio se realizaron conforme a la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico.

Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes, y las variables continuas como media±desviación estándar. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad de la distribución. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la detección o no de expresión basal de PGC-1α en muestras de sangre periférica, asumiendo el incremento de expresión en 2-*fold* sobre el mínimo valor de expresión como punto de corte entre los grupos. Las comparaciones entre ambos grupos se realizó por Chi cuadrado o mediante T-Student para muestras independientes. La correlación entre el nivel de expresión en biopsias cardiacas y sangre periférica se realizó por el índice Kappa. Se consideró significativo todo valor p<0'05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS para Windows, versión 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS.

Características basales de los pacientes.

Las características generales de los pacientes se presentan en la Tabla 1. Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la detección basal de PGC-1α en sangre periférica. Ambos grupos fueron comparables en factores de riesgo cardiovascular, medicación, parámetros bioquímicos y ecocardiográficos, y clase funcional, con una tendencia hacia mayor prevalencia de diabetes en los pacientes con menor expresión basal de PGC-1α.

Aunque los pacientes con mayor expresión basal de PGC-1α presentaron mayor prevalencia de enfermedad coronaria, no se encontraron diferencias en el pico de troponina tras la cirugía ni en el tiempo de isquemia o circulación extracorpórea (Tabla 2).

Correlación entre la expresión miocárdica y periférica.

Al construir una nube de puntos con los valores de expresión de PGC-1α tanto a nivel periférico como miocárdico, encontramos una gran variabilidad de la misma, consistente con lo descrito en estudios previos (Figura 1). Por tanto, para establecer el grado de correlación entre ambas, se construyó una tabla de contingencia 2x2 usando como punto de corte el grado de expresión 2-*fold*, tal y como se describe previamente. Con esto, observamos una buena correlación entre la expresión periférica y miocárdica de PGC-1α (índice Kappa 0'66, p<0'001), donde 8 de los 11 pacientes con niveles elevados de expresión de la molécula a nivel periférico, la presentaban también en el miocardio.

Genes diana y reguladores de PGC-1α.

Con objeto de evaluar si la expresión periférica de PGC-1α se correlacionaba con la expresión de genes diana del sistema de protección mitocondrial, se determinó la expresión de SOD2 tanto en tejido miocárdico como en sangre periférica. Encontramos un incremento ligero de los niveles de ARNm de SOD2 en los pacientes con ma-

Tabla 1. *Características basales de los pacientes según la expresión basal de PGC-1α en muestras de sangre.*

	Todos (n=35)	Pacientes con expresión periférica de PGC> 2-fold (n=11)	Pacientes con expresión periférica de PGC< 2-fold (n=24)	p
Edad	69'8±11'9	63'3±15'7	72'6±8'8	0'10
Sexo masculino, n(%)	19(54%)	7(64%)	12(50%)	0'22
Factores de riesgo CV, n(%)				
Hipertensión arterial	29(83%)	9(82%)	20(83%)	0'91
Diabetes	9(26%)	1(9%)	8(33%)	0'13
Dislipemia	22(63%)	6(55%)	16(67%)	0'50
Tabaquismo	18(51%)	7(64%)	11(46%)	0'34
Medicación, n(%)				
IECA o ARA-II	23(66%)	7(64%)	16(67%)	0'52
Diureticos	24(69%)	6(55%)	18(75%)	0'24
Betabloqueantes	14(40%)	7(64%)	7(29%)	0'07
Estatinas	20(57%)	6(55%)	14(58%)	0'84
Metformina	6(17%)	1(9%)	5(21%)	0'14
Otros antidiabéticos orales	3(9%)	1(9%)	2(9%)	0'92
Insulina	4(12%)	0(0%)	4(18%)	0'14
Laboratorio				
Hemoglobina (g/dL)	13'1±1'1	13'4±1'2	12'9±1'1	0'15
Creatinina (mg/dL)	0'8±0'2	0'9±0'2	0'8±0'3	0'62
Hemoglobina glicada, Hb1Ac (%)	6'2±0'6	6±0'9	6'6±0'5	0'36
Ecocardiografía				
Fracción de eyección (%)	60'4±10'3	59'4±14'2	60'9±8'2	0'72
Diámetro telediastólico VI (mm)	48'8±9'4	51'6±10'9	47'5±8'5	0'20
Diámetro telesistólico VI (mm)	30'7±9	33'9±10'5	29'1±8	0'23
TAPSE (mm)	22'7±6	24± 4'7	22'1±6'6	0'40
PAPs (mmHg)	39'1±9'9	35'5±8'2	40'8±10'3	0'11
Coronariografía				
Enfermedad coronaria, n(%)	8(23%)	5(45%)	3(13%)	0'03
Nº arterias coronarias con estenosis	0'2±0'6	0'4±0'9	0'2±0'5	0'41
Historia de insuficiencia cardiaca				
Clase funcional NYHA	2'7±0'5	2'6±0'5	2'7±0'5	0'87

yor expresión de PGC-1α, aunque ni alcanzar significación estadística (*x-fold*: 2'01±3'21 vs. 1'03±0'03, p=0'14) (Figura 2).

Asimismo, para evaluar si los reguladores postranscripcionales que han demostrado incrementar la actividad de PGC-1α presentaban una expresión diferenciada en ambos grupos, determinamos los niveles de ARNm tanto de AMPK como de SIRT-1. Se observó sólo un incremento en la expresión de SIRT-1 (*x-fold*: 4'43±5'22 vs. 1'09±0'14, p=0'044 en sangre; y 2'16±3'29 vs. 1'03±0'03, p=0'096 en biopsias miocárdicas) (Figura 2).

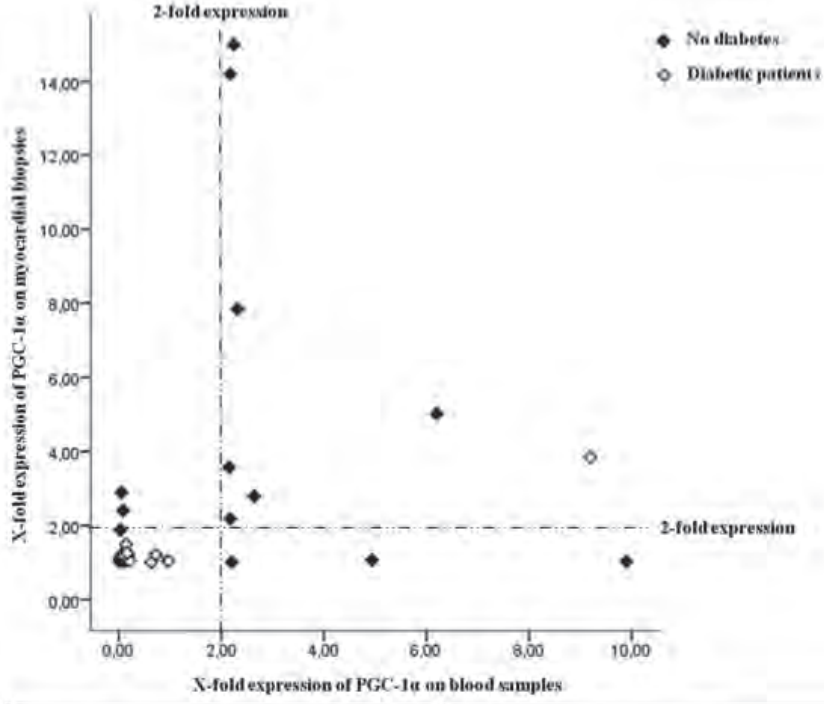
Autofagia y estado antioxidante total.

Como marcador de autofagia analizamos la expresión de *microtubule-associated protein-1 light chain-3* (MAP1LC3), implicado en la elongación de la membrana en los autofagosomas. Encontramos que la expresión de MAP1LC3 era superior en las biopsias cardiacas de los pacientes con mayor expresión de PGC-1α, aunque de forma no significativa (*x-fold*: 2'34±3'97 vs. 1'03±0'19, p=0'11) (Figura 2).

Al evaluar el estado antioxidante total de los pacientes, como marcador indirecto de su estado proinflamatorio,

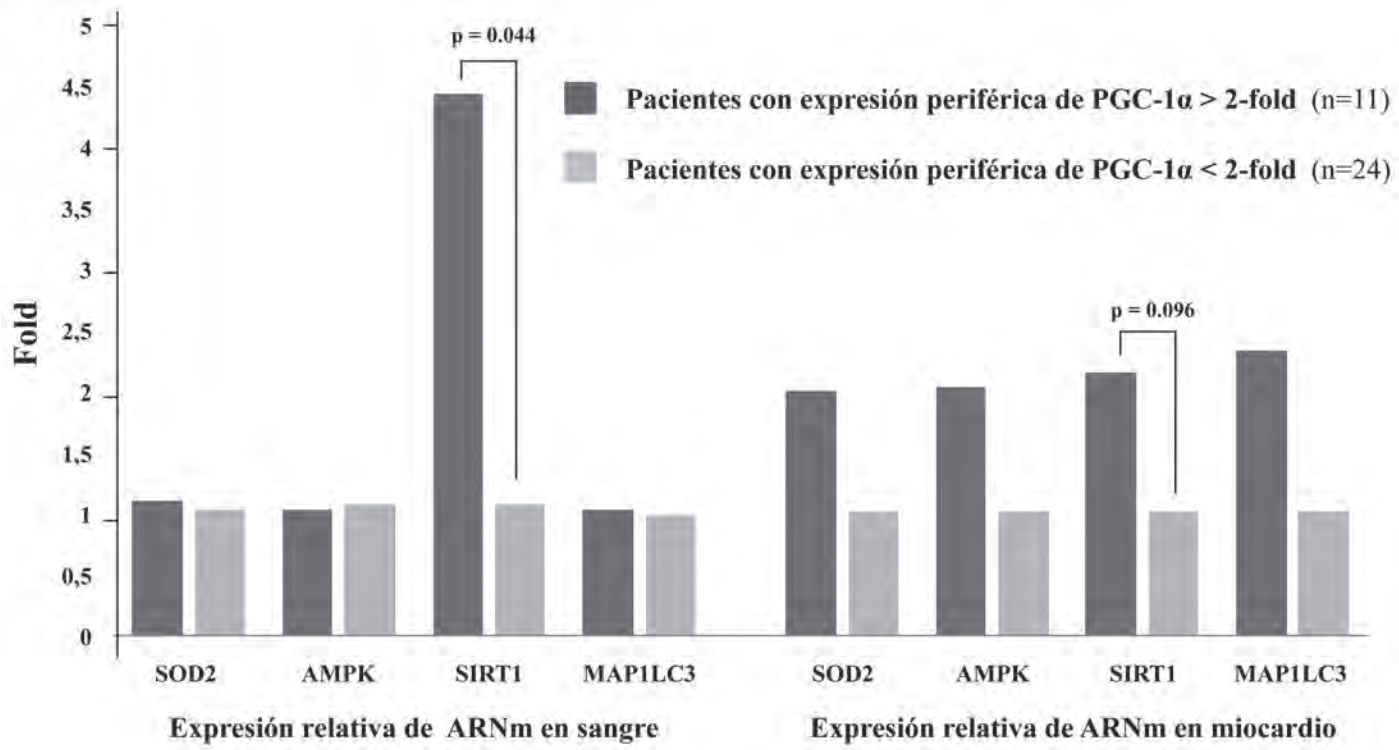
Tabla 2. *Características de la cirugía cardiaca.*

	Todos (n=35)	Pacientes con expresión periférica de PGC-1α> 2-fold (n=11)	Pacientes con expresión periférica de PGC-1α< 2-fold (n=24)	p
Gradientes ecocardiográficos prequirúrgicos (mmHg)				
Gradiente pico válvula aórtica	81'3±24	77±31'6	82'9±21'6	0'61
Gradiente medio válvula aórtica	44'6±16'5	41'6±21'3	45'8±14'8	0'57
Circulación extracorpórea				
Tiempo de isquemia	104'5±35'9	111'7±41'2	100'9±33'6	0'47
Revascularización aortocoronaria				
Pacientes con enfermedad coronaria	5(14%)	3(27%)	2(8%)	0'65
Total injertos coronarios	9	5	4	0'83
Necrosis miocárdica relacionada con la cirugía				
Valor máximo de troponina I (ng/mL)	1'4±2'6	1'7±2'7	1'2±2'6	0'59



Expresión PGC-1α		Biopsias miocárdicas		Total
		Expresión < 2-fold	Expresión > 2-fold	
Muestras sangre	Expresión < 2-fold	22	2	24
	Expresión > 2-fold	3	8	11
Total		25	10	35
Concordancia entre ambas: índice Kappa 0.66 ; p<0.001				

Figura 1. Niveles de ARNm de PGC-1α en sangre periférica y biopsias cardiacas.
Los pacientes se dividieron en función del punto de corte 2-fold para la expresión de PGC-1α en sangre periférica. Se utilizó el índice Kappa como método de evaluación de correlación entre ambas determinaciones.



	Expresión periférica de PGC-1α > 2-fold (n=11)	Expresión periférica de PGC-1α < 2-fold (n=24)	p value
Expresión periférica (x-fold)			
PGC-1α	4.14 (± 3.01)	1.17 (± 0.30)	<0.001
SOD2	1.12 (± 0.33)	1.04 (± 0.04)	0.22
AMPK	1.04 (± 0.03)	1.08 (± 0.20)	0.33
SIRT1	4.43 (± 5.22)	1.09 (± 0.14)	0.044
MAP1LC3	1.04 (± 3.0)	1.00 (± 0.0)	0.10
Expresión miocárdica (x-fold)			
PGC-1α	5.27 (± 5.22)	1.21 (± 0.33)	0.001
SOD2	2.01 (± 3.21)	1.03 (± 0.03)	0.14
AMPK	2.03 (± 3.97)	1.03 (± 0.02)	0.13
SIRT1	2.16 (± 3.29)	1.03 (± 0.02)	0.096
MAP1LC3	2.34 (± 3.97)	1.03 (± 0.19)	0.11
Estado antioxidante total			
Trolox (mM)	0.40 (± 0.05)	0.34 (± 0.65)	0.006

Figura 2. *Niveles de ARNm de los genes diana y estado antioxidante total en sangre periférica según la expresión basal periférica de PGC-1α.*
- SOD2: superoxide dismutase 2.
- AMPK: AMP-activated protein kinasa.
- SIRT-1: silent information regulator 2 homolog 1.
- MAP1LC3: microtubule-associated protein-1 light chain-3.
- Trolox: 6-hidroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid.

observamos que el grupo con mayor expresión periférica de PGC-1α presentaba mayor concentración de Trolox (0'40±0'05 vs. 0'34±0'65, p=0'006), sugiriendo mayor participación del metabolismo oxidativo, mayor consumo de oxígeno y menor estrés oxidativo de forma global.

Respuesta inmune.

Para caracterizar la respuesta inmune desencadenada por la cirugía, se monitorizaron los valores absolutos y relativos de leucocitos, de PCR y de lactato (Tabla 3). Encontramos que los pacientes con mayor expresión de PGC-1α tenían mayor recuento absoluto de monocitos (0'68±0'16 vs. 0'55±0'11, p=0'01), con una tendencia hacia mayor recuento absoluto de neutrófilos, sin otras diferencias significativas. Con respecto al lactato, que se incrementa con el uso de la vía glicolítica, encontramos que los pacientes con mayor expresión de PGC-1α tenían menores valores de lactato a las 8 h. tras la cirugía (también a las 24 h., aunque en este caso de forma no significativa), sugiriendo mayor dependencia del metabolismo oxidativo. Finalmente, en relación a los valores de PCR, marcador inflamatorio inespecífico, observamos menores valores en los pacientes con mayor expresión de PGC-1α (0'21±0'11 vs. 0'50±0'42, p=0'01), sugiriendo menor respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Expresión de PGC-1α en trastornos metabólicos.

Como se muestra en la Figura 1, sólo uno de los 9 pacientes diabéticos de nuestra muestra mostraba una expresión elevada de PGC-1α tanto en sangre como en

Table 3. *Respuesta inmune tras la cirugía: recuento leucocitario, valores de PCR y lactato según la expresión periférica de PGC-1α*

	Pacientes con expresión periférica de PGC-1α> 2-fold (n=11)	Pacientes con expresión periférica de PGC-1α< 2-fold (n=24)	p
Leucocitos			
Recuentos absolutos (·10⁹/L)			
Neutrofilos 0 h.	*7'41±2'30*	*5'51±2'78*	*0'06*
Neutrofilos 48 h.	*14'34±3'96*	*13'45±4'14*	*0'55*
Linfocitos 0 h.	*1'94±0'66*	*1'78±0'67*	*0'52*
Linfocitos 48 h.	*1'01±0'53*	*0'81±0'44*	*0'26*
Monocitos 0 h.	*0'68±0'16*	*0'55±0'11*	*0'01*
Monocitos 48 h.	*1'09±0'53*	*0'94±0'33*	*0'33*
Recuentos relativos (%)			
Neutrofilos 0 h.	*67'1±9'5*	*65'7±10'7*	*0'71*
Neutrofilos 48 h.	*85'7±5'4*	*88'1±3'1*	*0'10*
Linfocitos 0 h.	*22'5±8'3*	*23'7±9'6*	*0'72*
Linfocitos 48 h.	*6'9±4'4*	*5'4±2'2*	*0'19*
Monocitos 0 h.	*7'5±1'3*	*7'1±1'9*	*0'53*
Monocitos 48 h.	*6'7±3*	*6'3±1'7*	*0'61*
Lactato (mmol/L)			
8 h. tras cirugía	*1'45±0'91*	*2'81±1'53*	*0'002*
24 h. tras cirugía	*2'11±0'92*	*2'74±1'11*	*0'09*
48 h. tras cirugía	*2'02±1'12*	*1'92±0'86*	*0'80*
Proteína C reactiva (mg/dL)			
Antes de la cirugía	*0'21±0'11*	*0'50±'042*	*0'037*
24 h. tras cirugía	*9'06±4'93*	*7'59±3'36*	*0'31*
48 h. tras cirugía	*1'24±4'17*	*1'41±6'11*	*0'39*

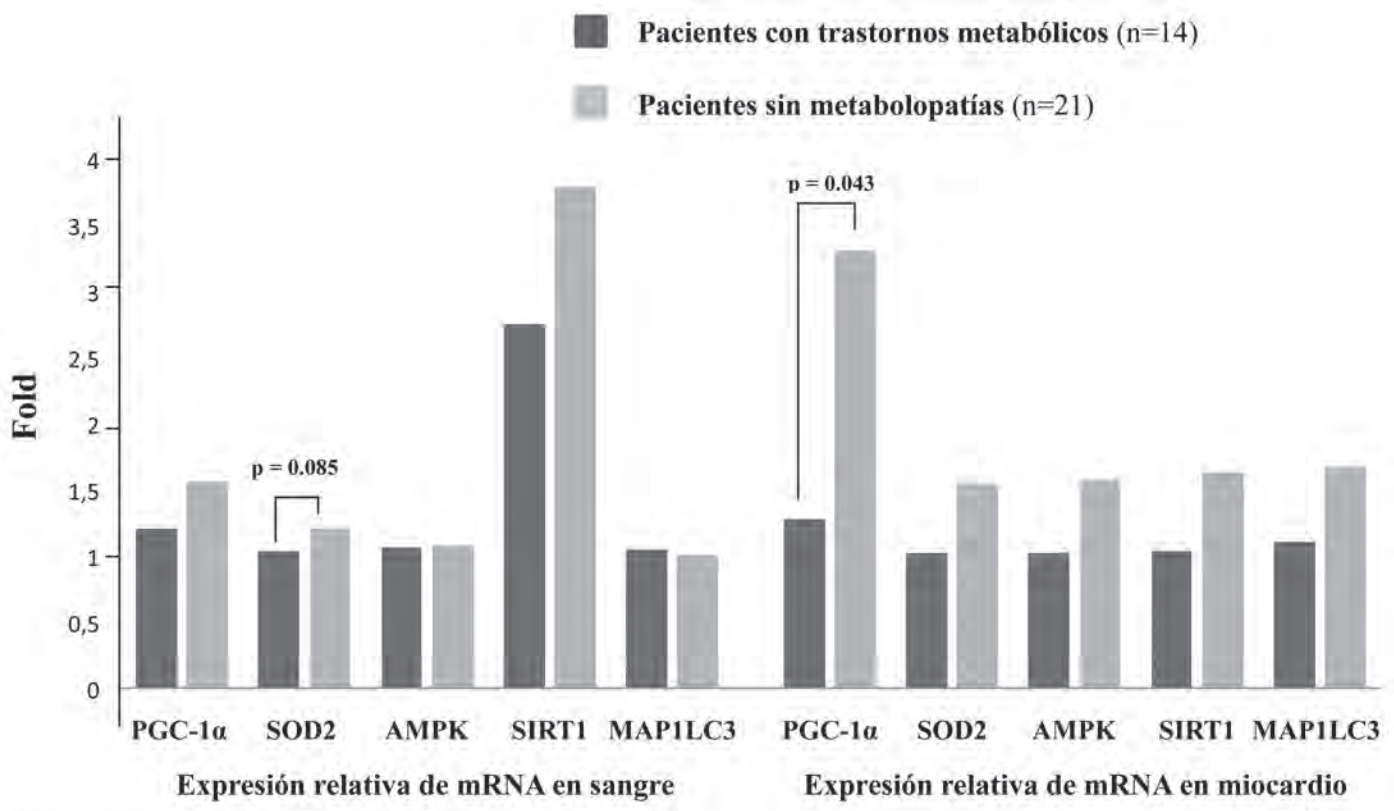
tejido miocárdico. Esta regulación a la baja de PGC-1α observada en pacientes con trastornos metabólicos, asumiendo tanto aquellos con diabetes previa como aquellos con hemoglobina glicosilada ≥ 6'5%[19], se correlacionó con menores niveles de ARNm de SIRT-1 y SOD2, aunque de forma no significativa (Figura 3).

DISCUSIÓN.

Este estudio muestra por primera vez que los niveles de ARNm de PGC-1α en sangre periférica se correlacionan con su expresión miocárdica, y por tanto, el protocolo utilizado en el trabajo podría utilizarse como un método fiable para estimar la expresión constitutiva de PGC-1α y monitorizar cambios según el contexto clínico.

Estudios previos de nuestro grupo[10,11], llevados a cabo en pacientes con infarto agudo de miocardio, demostraron que la estimación no invasiva de PGC-1α a nivel sistémico era fiable, y que los pacientes podían clasificarse básicamente en dos grupos: aquellos con niveles de PGC-1α detectables en sangre periférica, y aquellos sin expresión constitutiva. El primero de los estudios demostró, además, como el tamaño de la necrosis miocárdica se correlacionaba positivamente con el grado de inducción en la expresión de PGC-1α. El segundo, corroboró estos hallazgos y además permitió caracterizar mejor el perfil de expresión con peor tolerancia al daño isquémico, pues halló infartos más extensos y mayor remodelado ventricular en los pacientes con pobre expresión sistémica de la molécula, y respuesta exagerada en su expresión (inducción desproporcionada) a la isquemia. Con objeto de validar estos resultados, llevamos a cabo este estudio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca para tratar de correlacionar ambos niveles de expresión.

Dado que la expresión de PGC-1α muestra una gran dispersión en sus valores en estudios clínicos (según los resultados obtenidos mediante PCR), a diferencia de estudios experimentales donde el control de ciertas variables está asegurado, dividimos la muestra en dos grupos en función del grado de expresión de PGC-1α en sangre periférica: si era detectable (>2-*fold* sobre la mínima ex-



Trastorno metabólico: diabetes y/o Hb1Ac ≥6.5%	Presente (n=14)	Ausente (n=21)	p
Expresión periférica (x-fold)			
PGC-1α	1.21 (± 2.64)	1.56 (± 2.44)	0.68
SOD2	1.03 (± 0.03)	1.20 (± 0.43)	0.085
AMPK	1.06 (± 0.06)	1.08 (± 0.21)	0.73
SIRT1	2.75 (± 3.95)	3.79 (± 4.99)	0.49
MAP1LC3	1.05 (± 0.11)	1.01 (± 0.02)	0.11
Expresión miocárdica (x-fold)			
PGC-1α	1.27 (± 0.75)	3.31 (± 4.21)	0.043
SOD2	1.02 (± 0.02)	1.55 (± 2.39)	0.41
AMPK	1.02 (± 0.01)	1.57 (± 1.79)	0.40
SIRT1	1.03 (± 0.04)	1.63 (± 2.43)	0.26
MAP1LC3	1.10 (± 0.26)	1.67 (± 2.89)	0.47
Estado antioxidante total			
Trolox (mM)	0.34 (± 0.08)	0.37 (± 0.05)	0.34

Figura 3. *Niveles de ARNm de genes diana y estado antioxidante total según la prevalencia de enfermedades metabólicas (pacientes con diabetes previa y aquellos con Hb1Ac ≥6'5%).*
- SOD2: superoxide dismutase 2.
- AMPK: AMP-activated protein kinasa
- SIRT-1: silent information regulator 2 homolog 1.
- MAP1LC3: microtubule-associated protein-1 light chain-3.
- Trolox: 6-hidroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid.

presión detectada entre los pacientes), o no (≤2-*fold*). Este método de análisis de la expresión de ARN de PGC-1α facilita la clasificación de los pacientes y la evaluación de la significación de los resultados. Hasta la actualidad, todos los estudios clínicos que han evaluado la expresión de PGC-1α (en forma de ARNm) han utilizado muestras biópsicas de tejido muscular cardiaco[20] o esquelético[21]. Nuestro protocolo, que estima la expresión a partir de poblaciones linfocitarias, podría proporcionar un visión global de la activación sistémica del coactivador PGC-1α y sus genes dianas, sin tener que recurrir a técnicas invasivas ni métodos excesivamente sofisticados.

Una elevada expresión constitutiva de PGC-1α se ha asociado con mayor biogénesis mitocondrial e incremento en las defensas antioxidantes celulares, y mayor dependencia en la fosforilación oxidativa, especialmente en tejidos con alta tasa metabólica (como por ejemplo, el cerebro, el corazón, el músculo esquelético o el hígado). Así, por ejemplo, PGC-1α desempeña un papel fundamental en la regulación de antioxidantes mitocondriales como SOD2, protegiendo al miocardio del estrés oxidativo desencadenado por la isquemia[23]. Además, es bien conocido que los reguladores postranscripcionales que incrementan la actividad de PGC-1α podrían aumentar su expresión en este contexto. En nuestro estudio, encontramos un incremento en la expresión tanto de SOD2 como de SIRT-1 en los pacientes con mayor expresión basal de PGC-1α, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Sin embargo, estos resultados sugieren una activación coordinada del sistema de protección mitocondrial regulado por PGC-1α.

En este sentido, cuando evaluamos la potencial vinculación entre la sobreexpresión de PGC-1α y los mecanismos de autofagia y estado redox, dado que estos procesos se han relacionado con modelos de estrés metabólico[24,25], encontramos que la sobreexpresión de MAP1LC3 (como marcador de autofagia) no era significativa en el grupo con expresión elevada de PGC-1α. Sin embargo, el incremento de la capacidad antioxidante estimada indirectamente por la concentración de Trolox sí fue significativo, reforzando la hipótesis que sugiere un mejor equilibrio redox en estos pacientes, que incluso podría contribuir a reducir el tamaño del infarto en modelos de isquemia miocárdica[26,27]. Por tanto, nuestro protocolo para monitorizar los niveles de expresión de PGC-1α podría tener un uso clínico en este contexto.

En relación al análisis de la respuesta inmune, es bien sabida la estrecha relación entre metabolismo e inflamación, y como la expresión aberrada de PGC-1α podría estar asociada con estados proinflamatorios y mayor riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades crónicas[28]. Nuestros resultados sugieren un mejor perfil inmune en aquellos pacientes con mayor expresión de PGC-1α, asociando valores inferiores de PCR basalmente y menor producción de lactato en el postoperatorio inmediato. Además, la respuesta inespecífica expresada por la característica neutrofilia relativa post-cirugía fue más atemperada en estos pacientes. Estos hallazgos contribuyen a reforzar la evidencia que sugiere el potencial enlace entre desregulación metabólica y status proinflamatorios.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Se consideran limitaciones del estudio el tamaño muestral reducido, el carácter unicéntrico del trabajo, y la determinación única de la expresión de los diferentes genes tanto en sangre periférica como en tejido miocárdico. Sin embargo, aunque algunos resultados no alcanzan la significación estadística, son consistentes con lo descrito en estudios previos.

CONCLUSIONES.

En este estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, los niveles de ARNm de PGC-1α en sangre periférica mostraron una buena correlación con su expresión en tejido miocárdico. La presencia de mayor expresión sistémica de PGC-1α se asoció con mayor expresión periférica de SIRT-1 y mayor concentración de Trolox, sugiriendo mejor estado antioxidante en estos pacientes. Contrariamente, bajos niveles de expresión de PGC-1α se correlacionaron con un mayor perfil proinflamatorio y esta condición fue más frecuente en pacientes con trastornos metabólicos.

CONFLICTOS DE INTERESES.

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ventura-Clapier R., Garnier A. and Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1α. *Cardiovasc Res. 2008;* 79(2): 208-217.
2. Valle I., Álvarez-Barrientos A., Arza E., Lamas S., Monsalve M. PGC-1α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res. 2005;* 66(3): 562-573.
3. Ding L., Liang X., Zhu D., Lou Y. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is involved in cardiomyocyte differentiation of murine embryonic stem cells in vitro. *Cell Biol Int. 2007;* 31: 1.002-1.009.
4. Duncan J.G. and Finck B.N. The PPARa-PGC-1α controls cardiac energy metabolism in healthy and diseased myocardium. *PPAR Res. 2008;* 2008: 253817.

5. Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F., Subramanian A., Sihag S., Lehar J., et al. PGC-1α responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet. 2003;* 34(3): 267-273.
6. Bournat J.C. and Brown C.W. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;* 17(5): 446-452.
7. Shimizu I., Minamino T., Toko H., Okada S., Ikeda H., Yasuda N. et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest. 2010;* 120(5): 1.506-1.514.
8. Arany Z., Novikov M., Chin S., Ma Y., Rosenzweig A., Spiegelman B.M. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR-gamma coactivator 1 alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;* 103(26): 10.086-10.091.
9. Sun C.K., Chang L.T., Sheu J.J., Wang C.Y., Youssef A.A., Wu C.J. et al. Losartan preserves integrity of cardiac gap junctions and PGC-1α gene expression and prevents cellular apoptosis in remote area of left ventricular myocardium following acute myocardial infarction. *Int Heart J. 2007;* 48(4): 533-546.
10. Fabregat O., Tierrez A., Mata M., Estornell J., Ridocci F., Monsalve M. Induction of PGC-1α expression can be detected in blood samples of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *PLoS One. 2011:* 6(11): e26913.
11. Fabregat O., Ridocci F., Estornell J., Corbi M., Valle A., Berenguer A. et al. PGC-1α blood levels have predictive value on cardiac healing and left ventricular remodeling after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol. 2014.* [Ahead of print].
12. Uguccioni G., D'souza D. and Hood D.A. Regulation of PPARγ coactivator-1α function and expression in muscle: effect of exercise. *PPAR Res. 2010;* 937123.
13. Cantó C. and Auwerx J.. PGC-1α, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol. 2009;* 20(2): 98-105.
14. Hamacher-Brady A., Brady N.R. and Gottlieb R.A. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J Biol Chem. 2006;* 281: 29.776-29.787.
15. Wang Y., Shen J., Xiong X., Xu Y., Zhang H., Huang H. et al. Remote ischemic preconditioning protects against liver ischemia-reperfusion injury via heme oxygenase-1-induced autophagy. *PLoS One. 2014;* 9(6): e98834.
16. Kassiotis C., Ballal K., Wellnitz K., Vela D., Gong M., Salazar R. et al. Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation. 2009;* 120: S191-S197.
17. Hariharan N., Ikeda Y., Hong C., Alcendor R.R., Usui S., Gao S. et al. Autophagy plays an essential role in mediating regression of hypertrophy during unloading of the heart. *PLoS One. 2013;* 8(1): e51632.
18. Valle I., Álvarez-Barrientos A., Arza E., Lamas S., Monsalve M. PGC-1α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res 2005;* 66: 562-573.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care. 2014;* 37 Suppl 1: S14-S80.
20. Karamanlidis G., Bautista-Hernandez V., Fynn-Thompson F., Del Nido P., Tian R. Impaired mitocondrial biogénesis precedes heart failure in right ventricular hypertrophy in congenital heart disease. *Circ Heart Fail. 2011;* 4(6): 707-713.
21. Hernández-Álvarez M.I., Thabit H., Burns N., Shah S., Brema I., Hatunic M. et al. Subjects with early-onset type 2 diabetes show defective activation of the skeletal muscle PGC-1α/Mitofusin-2 regulatory pathway in response to physical activity. *Diabetes Care. 2010;* 33(3): 645-651.
22. Wang L., Mascher H., Psilander N., Blomstrand E., Sahlin K. Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985). 2011;* 111(5): 1.335-1.344.
23. Lu Z., Xu X., Hu S., Fassett J., Zhu G., Tao Y. et al. PGC-1α regulates expression of myocardial mitochondrial antioxidants and myocardial oxidative stress after chronic systolic overload. *Antioxid Redox Signal. 2010;* 13(7): 1.011-1.022.
24. Cannavino J., Brocca L., Sandri M., Bottinelli R., Pellegrino M.A. PGC-1α over-expression prevents metabolic alterations and soleus muscle atrophy in hindlimb unloaded mice. *J Physiol. 2014*; 592(Pt 20): 4.575-4.589.
25. Ferraro E., Giammarioli A.M., Chiandotto S., Spoletini I., Rosano G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy. *Antioxid Redox Signal. 2014;* 21(1): 154-176.
26. Sun C.K., Chang L.T., Sheu J.J., Wang C.Y., Youssef A.A., Wu C.J. et al. Losartan preserves integrity of cardiac gap junctions and PGC-1α gene expression and prevents cellular apoptosis in remote area of left ventricular myocardium following acute myocardial infarction. *Int Heart J. 2007;* 48(4): 533-546.
27. Han J.S., Wang H.S., Yan D.M., Wang Z.W., Han H.G., Zhu H.Y. et al. Myocardial ischaemic and diazoxide preconditioning both increase PGC-1α and reduce mitochondrial damage. *Acta Cardiol. 2010;* 65(6): 639-644.
28. Handschin C. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1α in muscle links metabolism to inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009;* 36(12): 1.139-1.143.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

CORRECCIÓN DE LA ASINCRONÍA VENTRICULAR CON LA ESTIMULACIÓN MULTIPUNTO EN LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA, CORRELACIÓN CON MEJORÍA HEMODINÁMICA AGUDA.

Alonso P.[1], Andrés A.[1], Osca J.[1], Cano O.[1], Sanz J.[2], Ferré M.[2], Miró V.[3], Sancho-Tello M.J.[1], Olagüe J.[1], Martínez L.[2]

[1.] Ud. de Arritmias, Serv. de Cardiología, Hosp. Univ. La Fe de Valencia.
[2.] Serv. de Cardiología, Hosp. Univ. La Fe de Valencia.
[3.] Unidad de imagen, Serv. de Cardiología, Hosp. Univ. La Fe de Valencia.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO.

Recientemente se han desarrollado alternativas a la terapia de resincronización cardíaca (TRC) convencional como la estimulación multipunto (MPP). Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad de la MPP para paliar la asincronía intraventricular medida mediante strain radial, comparándolo con la reducción obtenida con una TRC convencional.

MÉTODOS.

Pacientes consecutivos a los que se les implantó un dispositivo con capacidad de realizar MPP fueron incluidos. La evaluación hemodinámica se realizó con ecocardiograma. El parámetro empleado para describir la asincronía fue la diferencia del tiempo hasta el pico de strain radial entre el septo y la pared posterior del VI (AS-P delay). Se definió asincronía como un AS-P delay>130 ms. Inicialmente se registraron datos hemodinámicos basales; tras ello los pacientes fueron evaluados en dos configuraciones de estimulación: convencional (CONV), utilizando el vector óptimo del electrodo cuadripolar y MPP, utilizando los polos distal (D1) y proximal (P4) como cátodos de dos vectores de estimulación, para capturar la máxima masa miocárdica posible.

RESULTADOS.

Se incluyeron 25 pacientes, todos con criterio de implante de TRC. AS-P delay fue menor en MPP que en CONV (-13'2±11 Vs 69'4±21, p=0'058). Al analizar aquellos pacientes (5, 25%) en los que la TRC convencional no lograba corregir la asincronía (AS-P delay>130 ms) se apreció una corrección de la misma en todos ellos con la estimulación multipunto. Se analizó la correlación entre corrección de la asincronía y mejoría hemodinámica, obteniéndose una correlación positiva entre el porcentaje de reducción de AS-P delay y el incremento del índice cardíaco (r=0'77, p=0'001).

CONCLUSIONES.

La estimulación multipunto se asoció con una mayor reducción de la asincronía intraventricular en comparación con un grupo de TRC convencional en el que se empleó un electrodo de VI cuadripolar. Se evidencia una correlación positiva significativa entre reducción de asincronía y respuesta hemodinámica aguda.

INTRODUCCIÓN

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) es un tratamiento indicado para pacientes con clínica de insuficiencia cardiaca (IC), grave disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y prolongación del complejo QRS, en particular en presencia de un bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH)[(1)]. En estas condiciones, la estimulación biventricular se asocia con una mejoría en la calidad de vida, un incremento de la capacidad de esfuerzo y la clase funcional, una reducción en la rehospitalizaciones por IC así como un incremento de la supervivencia[(2-4)].

Desafortunadamente hasta un 30-35% de los pacientes no responden de la forma esperada a la TRC ("no respondedores"), con lo que la morbilidad asociada al implante en estos pacientes no se vería compensada por los efectos beneficiosos de la TRC, pudiendo ésta tener un efecto neto negativo en este grupo de pacientes[(5)]. Por esta razón las estrategias encaminadas a disminuir el número de no respondedores se han desarrollado enormemente durante los últimos años.

Comunicación presentada en el **XXXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología**, Valencia Mayo 2015.

Premio BIOTRONIK a la mejor comunicación sobre Estimulación Cardiaca y Arritmias.

Recibido el 16/09/2015 y aceptada para publicación el 20/09/2015.

Correspondencia: Pau Alonso Fernández.
Partida de la Mar, 15. 46132 Almàssera (VALENCIA).
e-mail: pau.alonso.fernandez@gmail.com

Múltiples causas se han sugerido para una inadecuada respuesta a la TRC, entre ellas, una inadecuada selección de la vena objetivo, la presencia de estimulación del nervio frénico, la dislocación del electrodo del VI, una incorrecta programación del dispositivo (con bajo porcentaje de estimulación biventricular) así como la persistencia de asincronía ventricular a pesar de la TRC[6]. Precisamente, la búsqueda de alternativas para paliar la persistencia de asincronía ventricular a pesar de la TRC ha llevado a diversos grupos a evaluar la estimulación desde varios puntos del VI. Inicialmente se buscó este objetivo colocando un segundo cable de estimulación del VI en otra vena coronaria, con buenos resultados hemodinámicos iniciales aunque con una mayor dificultad técnica, que se tradujo en una menor tasa de éxito en el implante una mayor duración del mismo[7]. Recientemente se ha comercializado un generador de impulsos (*Quadra Assura, St. Jude Medical, Inc., Sylmar, CA*) que permite, en combinación con un electrodo cuadripolar compatible (*quartet lead, St. Jude Medical, Inc., Sylmar, CA*), realizar estimulación desde dos polos del electrodo del VI, generando así dos vectores de estimulación que potencialmente podrían capturar una mayor área del VI a lo largo de una misma vena coronaria. El uso de la estimulación multipunto (MPP) se ha asociado a mejoría hemodinámica[8] así como a una mejoría de la contractilidad[9], estimadas mediante métodos invasivos. Sin embargo, el efecto de la estimulación multipunto sobre la asincronía intraventricular así como la repercusión hemodinámmica de éste aún no han sido establecidas.

El strain radial calculado mediante speckle tracking se ha mostrado capaz de predecir una respuesta hemodinámica y clínica positivas en pacientes portadores de dispositivos de TRC convencionales, habiéndose establecido como punto de corte óptimo una demora entre la máxima activación septal y lateral de 130 ms[10].

Planteamos un estudio cuyo objetivo es el de evaluar la capacidad de la estimulación multipunto (MPP) para paliar la asincronía intraventricular medida mediante strain radial obtenido con speckle-tracking, comparándolo con la reducción obtenida con una TRC convencional.

MÉTODOS.

Población de estudio.

Se trata de un estudio unicéntrico, prospectivo y abierto. Se incluyeron pacientes consecutivos a los que se les realizó implante de un DAI-TRC con capacidad de realizar estimulación multipunto (*Quadra Assura, St. Jude Medical, Inc., Sylmar, CA*) entre diciembre del 2013 y septiembre del 2014.

Los pacientes se consideraron elegibles si cumplían todos los criterios de inclusión:

- (i) indicación para implante de DAI-TRC acorde a las guías de práctica clínica de la ESC[11]
- (ii) edad >18 años y
- (iii) ser capaces de dar consentimiento informado por escrito.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- (i) expectativa de vida <12 meses
- (ii) patología valvular pendiente de corrección quirúrgica
- (iii) síndrome coronario agudo y/o revascularización durante los 30 días previos y
- (iv) embarazo.

El protocolo fue aceptado por el comité ético del centro y los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Implante del dispositivo.

El implante fue realizado por dos electrofisiólogos con amplia experiencia en el implante de dispositivos de resincronización (J.O. y O.C.). El dispositivo empleado fue el Quadra Assura (*St. Jude Medical, Inc., Sylmar, CA*). El electrodo auricular empleado, de fijación activa, se implantó a nivel de la orejuela derecha; el electrodo de desfibrilación se ubicó de forma preferente a nivel del septo interventricular, colocándose a nivel del ápex del ventrículo derecho (VD) cuando el implante septal no fuera posible. El electrodo de estimulación del VI implantado fue el Quartet®, fabricado por St. Jude Medical. Se trata de un electrodo de 5 French (F) de diámetro que presenta cuatro polos de sensado y estimulación situados de forma equidistante a su porción distal. La distancia entre cada uno de ellos es de 15 mm, de forma que entre el primer y el último polo hay 47 mm de distancia. La nomenclatura empleada para referirnos a cada uno de los cuatro polos fue la estándar: D1 o distal, M2 y M3 o mediales y P4 o proximal (figura 1). Este cable de estimulación, en combinación con el generador adecuado (Quadra Assura MP) nos permitió realizar estimulación desde dos puntos del VI, seleccionando dos vectores distintos a utilizar. Las combinaciones de vectores que pueden emplearse pasan por configuraciones bipolares desde los diversos polos



Figura 1.
Características del electrodo cuadripolar Quartet (St. Jude Medical, Inc., Sylmar,CA).

del VI, utilizando como ánodo y cátodo uno de los polos del cable de VI, configuraciones seudobipolares, utilizando como cátodo de estimulación uno de los cuatro polos del VI y como ánodo la bobina del VD, y configuraciones monopolares. El cable del VI se implantó siguiendo la técnica habitual en la vena objetivo (elegida en base a la información de la venografía oclusiva), ya fuera en la pared lateral o inferolateral del VI, alcanzando todos los electrodos segmentos medios. Una vez colocado el electrodo del VI se comprobó que los parámetros de estimulación fueran correctos (umbral de estimulación frénica mayor de 4V@0'5 ms y umbral de estimulación ventricular menor de 2'5V@0'5ms). Se testaron los diferentes vectores posibles priorizando la configuración seudobipolar; para que la ubicación del electrodo ventricular izquierda fuera aceptable debía haber al menos dos vectores válidos de estimulación, empleando uno de los dos polos proximales (M3 o P4) y uno de los dos distales (D1 o M2) en cada uno de ellos, de modo que fuera posible utilizar dos vectores de forma simultánea y que éstos estuvieran lo suficientemente alejados entre sí. Finalmente se procedió a realizar la programación de la TRC convencional. Para ello se midió el tiempo de demora eléctrica desde el VD hasta cada uno de los cuatro polos del VI eligiendo como cátodo de estimulación aquel cuyo tiempo de demora fuese mayor. Se consideraron válidos tiempos de demora mayores de 95 ms y polos de estimulación que no estuviera en segmentos apicales[12,13]. Una vez detectado el polo óptimo del electrodo del VI se programó empleando éste como cátodo y la bobina del VI como ánodo. Los intervalos aurículo-ventricular (IAV) e inter-ventriculares (VV) fueron calculados de forma automatizada con la herramienta *QuickOpt™* (*St. Jude Medical*).

Protocolo del estudio.

La evaluación hemodinámica y ecocardiográfica se realizó pasados tres meses desde el implante de cara a permitir la maduración de los electrodos así como a evitar las complicaciones relacionadas con el implante. Todos los pacientes fueron evaluados en decúbito supino y en un ambiente tranquilo con la finalidad de evitar posibles estímulos adrenérgicos que pudieran modificar la respuesta hemodinámica. Los pacientes fueron evaluados de acuerdo con un protocolo de estimulación que constaba de tres fases:

Fase de estabilización:

Durante 5 minutos, en los que el dispositivo se programó en modo AAI/DDD con estimulación exclusivamente desde el VD, con la finalidad de emular las condiciones basales del paciente. La frecuencia de estimulación del dispositivo fue en todos los pacientes de 90 lpm.

Fase de adquisición de parámetros basales:

Concluidos los 5 minutos de estabilización se obtuvieron parámetros hemodinámicos e imágenes ecocardiográficas para estudio de asincronía.

Fase de adquisición de parámetros hemodinámicos derivados de la TRC:

Se programó el dispositivo en modo DDD a 90 lpm con estimulación biventricular, de cara a comparar dos estrategias de estimulación biventricular, la estimulación convencional y la estimulación multipunto. En el grupo de estimulación convencional se seleccionó el vector óptimo, elegido en base a los criterios mencionados anteriormente. En el grupo de estimulación multipunto (MPP) la programación se realizó siguiendo una aproximación anatómica, de forma que se emplearon el polo distal (D1) y el proximal (P4) como cátodos de estimulación y la bobina del VD como ánodo de ambos vectores de estimulación, con la finalidad de capturar la mayor masa miocárdica posible. En caso de que alguno de los dos vectores no pudiera ser programado (por umbrales elevados o presencia de estimulación del nervio frénico) se empleó el polo adyacente del VI como cátodo de estimulación, siempre manteniendo la premisa de mantener la máxima distancia anatómica entre los polos utilizados como cátodos de estimulación. La demora entre ambos vectores fue siempre de 10 ms.

El orden en el que se programó cada uno de los modos de estimulación fue aleatorio, siguiendo una secuencia de aleatorización preestablecida, pasados 5 minutos en cada configuración se obtuvieron parámetros hemodinámicos e imágenes ecocardiográficas para el estudio de la asincronía ventricular. De esta forma cada paciente podía ser su propio control, permitiendo obtener una mayor cantidad información de una población reducida.

Evaluación ecocardiográfica hemodinámica.

Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por un solo operador, que permanecía ciego al modo de estimulación biventricular programado. Se empleó un ecógrafo *IE33®* (*Philips Medical Solutions, Eindhoven, The Netherlands*) equipado con un transductor S5.1. Los parámetros hemodinámicos calculados según las recomendaciones publicadas por la Sociedad Europea de Ecocardiografía[14] fueron: Volumen latido (VL) y gasto cardíaco (GC), Volúmen telediastólico y telesistólico del VI (VTDVI y VTSVI) y fracción de eyección del VI (FEVI). Se definió la presencia de una respuesta hemodinámica aguda ("respondedor agudo") a la estimulación biventricular como un incremento del GC de al menos un 10% con respecto a las medidas basales.

Evaluación ecocardiográfica de la asincronía intraventricular.

La asincronía intraventricular del VI se estudió mediante strain radial, que fue obtenido con speckle-tracking. Para ello se obtuvieron planos estándar a nivel paraesternal, concretamente un eje corto del VI a nivel de segmentos basales y otro en segmentos medios. La imágenes fueron posteriormente procesadas (offline) con un software específico denominado *QLAB® (Philips Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands)*. A partir de un *frame* telesistólico se trazó una línea que delimitaba el área de interés (ROI) a nivel del borde endocárdico del VI, de forma que todo el miocardio del VI quedaba externo a la línea. A continuación, se trazó una segunda línea a nivel del epicardio del VI, de forma que englobaba la masa miocárdica ventricular. Una vez delimitada el área de interés se procesaba la imagen de forma que se calculaba el strain de cada uno de los segmentos. Se obtuvieron 5 parámetros de interés:

- Tiempo hasta la activación del septo y de la pared infero-lateral (posterior) con respecto al ciclo cardíaco, medido como el tiempo desde el inicio del complejo QRS hasta el pico de strain a nivel de los citados segmentos y expresado como Tseptal y Tpost.

- Retraso en la activación entre el septo interventricular y la pared infero-lateral o posterior del VI (AS-P delay), medido como la diferencia en el tiempo hasta la activación mecánica de un segmento respecto al otro. Este parámetro muestra la demora entre la activación de la pared septal y posterior del VI, mostrando propiamente el grado de asincronía intraventricular. Se consideró la presencia de asincronía intraventricular significativa cuando existían valores de *AS-P delay* mayores de 130 ms en base a la literatura previa[15].

- La desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales. Este parámetro nos da información acerca de la homogeneidad de la contracción ventricular de una forma más global que *AS-P delay* puesto que integra la información proveniente de 6.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron analizados utilizando *SPSS Statistics 18® (SPSS Inc, Chicago, USA)*. Se obtuvieron estadísticos descriptivos de frecuencia de las variables continuas estudiadas (media ± desviación típica) así como las de las variables categóricas (porcentaje ± desviación típica). En primer lugar se confirmó la normalidad de la distribución mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk. Las comparaciones entre variables continuas se realizaron mediante ANOVA o la T de student. Cuando se realizaron comparaciones múltiples se utilizó la corrección de Bonferroni. Finalmente se utilizó la correlación de Pearson para estudiar la correlación existente entre la mejoría hemodinámica y la de los parámetros derivados del strain. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p <0'05.

RESULTADOS.

Datos de la población.

Se incluyeron en el estudio 25 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión. La edad media de los mismos fue de 63±8 y sólo 9(36%) eran mujeres. Las características basales de la población se reflejan en la tabla 1. La etiología de la miocardiopatía fue isquémica en 4 pacientes (16%) e idiopática en 21(84%), mostrando la todos los pacientes una clínica de IC al menos moderada. Los datos del ECG basal se reflejan en la tabla 2.

En todos los pacientes se logró un implante exitoso del dispositivo aunque uno de ellos (4%) presentó una dislocación del electrodo del VI que tuvo que ser recolocado en una segunda intervención.

Tabla 1.
Características basales de la población de estudio.

Mujeres n(%)	9(36%)
Edad (años)	63±8
CARDIOPATÍA DE BASE	
Miocardiopatía dilatada	21(84%)
Miocardiopatía isquémica	4(16%)
FRCV n(%)	
HTA	13(52%)
Dislipemia	20(80%)
Diabetes	13(52%)
Tabaquismo	12(48%)
Obesidad	5(20%)
OCFA	5(20%)
FEVI (%)	22'5±8
TRATAMIENTO n(%)	
Diuréticos del asa	22(88%)
Beta-bloqueantes	20(80%)
IECAS/ARA II	22(88%)
Antagonistas de la Aldosterona	19(76%)
Anticoagulación oral	5(20%)
Antiagregación	4(16%)
Antiarrítmicos	5(20%)
CF NYHA n(%)	
II	6 24%)
III	17(68%)
IV	2(8%)

Tabla 2. *Datos electrocardiográficos de la población de estudio.*

Ritmo de base n(%)	
Ritmo sinusal	22 88%)
Fibrilación auricular	3(12%)
Anchura del QRS (ms)	162±20
Conducción intraventricular n(%)	
BCRIHH	19(76%)
Alteración inespecífica	2(8%)
RV por marcapasos	4(16%)
Fragmentación n (%)	3(12%)

La ubicación del electrodo ventricular izquierdo fue lateral en 19 pacientes (76%), antero-lateral en 1 paciente (4%) y postero-lateral en 5(20%). En el momento de la evaluación hemodinámica 22 pacientes (88%) presentaban mejoría de su clase funcional.

Estudio de la respuesta hemodinámica según la modalidad de estimulación.

El gasto cardíaco fue de 4±0'3 l/min, 4'6±0'27 l/min y 5'2±0'35 l/min en los grupos basal, convencional y multipunto respectivamente (p=ns), evidenciándose un incremento del 21'8% en el grupo convencional y del 34'7% en el multipunto que no alcanzó la significación estadística. En lo referente a la FEVI, sí que se logró un incremento significativo de la misma, tanto con la configuración convencional (33'8±1'6%; p=0'007) como con la multipunto (51'4±9%; p<0'001).

El número de respondedores hemodinámicos agudos fue superior cuando se empleó la configuración multipunto (47±7% vs 80±5%; p=0'014. Figura 2).

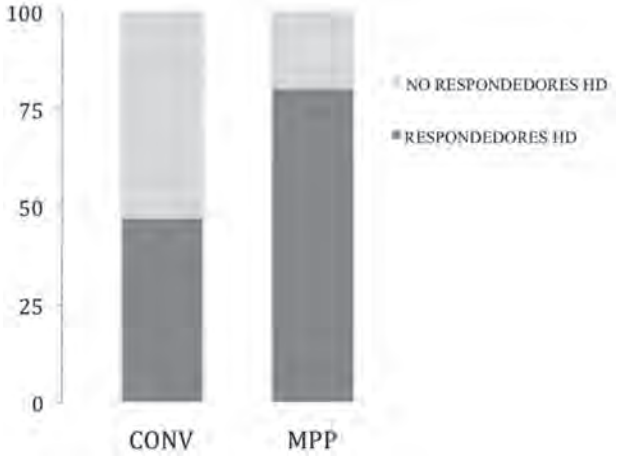


Figura 2.

Porcentaje de respondedores hemodinámicos (HD) agudos según el tipo de estimulación biventricular realizado

Estudio de los parámetros de asincronía derivados del strain radial.

Se comparó el tiempo hasta la activación de la pared inferolateral del VI (Tpost) en los tres grupos del estudio, obteniendo un Tpost de 473±17 ms, 385±16 ms y 289±21 ms en los grupos basal, convencional y MPP respectivamente (figura 3A). El análisis de subgrupos mostró diferencias estadísticamente significativas para la comparación entre grupo basal y ambos grupos de estimulación biventricular (p=0'002 y p<0'001 para convencional y basal respectivamente). Además, al comparar el grupo convencional y MPP se apreciaron diferencias significativa en el Tpost (p=0'002) en detrimento del grupo convencional. Al analizar el retraso en la activación entre el septo interventricular y la pared inferolateral o posterior del VI (*AS-P delay*), se obtuvieron los siguientes datos para los grupos basal, convencional y MPP respectivamente: 168±21 ms, 70±29 ms y -6'6±11 ms (figura 3B). El análisis de subgrupos realizado únicamente mostró una reducción significativa de *AS-P delay* en los pacientes del grupo MPP con respecto a la situación basal (p=0'0058). Por su parte, en los pacientes del grupo convencional se apreció una tendencia a una menor *AS-P delay*, sin lograr la significación estadística (p=0'06).

A continuación se analizó la desviación estándar del tiempo hasta el pico de activación de los 6 segmentos basales del VI (*RS-SD6*). Los datos obtenidos mostraron que únicamente la estimulación multipunto era capaz de reducir de forma significativa RS-SD6 con respecto al grupo basal (70±8 ms Vs 107'8±9 ms; p=0'016).

Como se ha detallado con anterioridad se definió asincronía significativa como un valor de *AS-P delay* superior a 130 ms. Se estudió de forma específica aquellos pacientes en los que no se lograba corregir la asincronía ventricular a pesar de la estimulación biventricular, persistiendo por tanto un *AS-P delay*>130 ms. En estos 5 pacientes (20%) se objetivó una mejoría de la asincronía al emplear la estimulación multipunto, logrando en todos ellos valores de *AS-P delay* inferiores a 130 ms (figura 4).

Estudio de la correlación entre corrección de la asincronía ventricular y parámetros hemodinámicos.

Mediante una correlación de Pearson se estudió la relación entre el grado de corrección de la asincronía, expresado como el porcentaje de disminución de *AS-P delay*, y el grado de mejoría hemodinámica, expresado por el incremento en el GC. Se obtuvo una correlación positiva (r=0'68) y significativa (p=0'001) entre ambas variables (figura 5).

DISCUSIÓN.

El presente trabajo estudió la capacidad de la estimulación multipunto de corregir la asincronía ventricular y

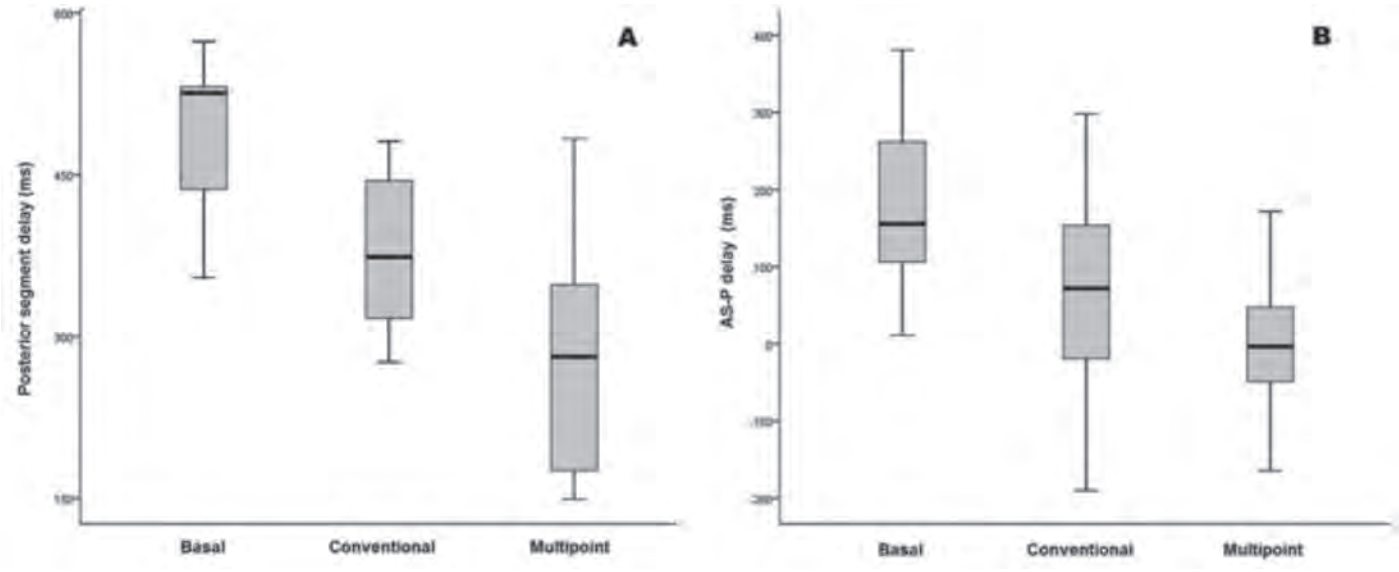


Figura 3.
A: valores de Tpost (tiempo hasta la activación de la pared inferolateral) obtenidos en cada uno de los grupos de estimulación. B: Diferencia entre tiempo de activación septal y de la pared posterior (AS-P delay) en cada grupo de estimulación.

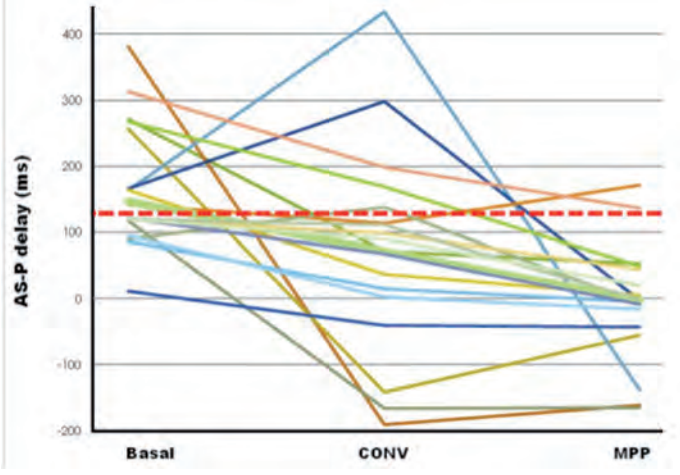


Figura 4
La corrección incompleta de AS-P delay lograda con la estimulación convencional de completa mediante estimulación multipunto.

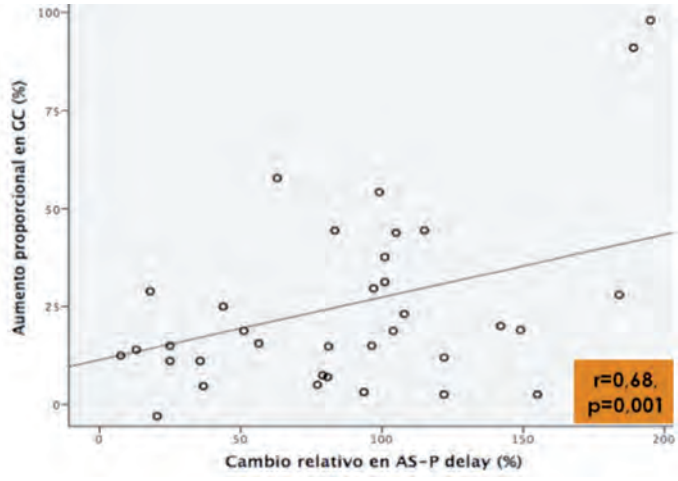


Figura 5
Se apreció una correlación positiva y significativa entre el incremento relativo del gasto cardíaco y la corrección de la asincronía, expresada como AS-P delay.

como esta corrección de la asincronía se asocia o no a una mejoría hemodinámica. Como principales hallazgos podríamos destacar:

- (i) el uso de estimulación multipunto logró una mejoría hemodinámica de mayor magnitud que la TRC convencional,
- (ii) la estimulación multipunto logró una mayor corrección de la asincronía,
- (iii) se observó una mayor porcentaje de respondedores hemodinámicos agudos con la estimulación multipunto y
- (iv) se apreció una correlación positiva y significativa entre la mejoría de la asincronía y la respuesta hemodinámica.

El uso de la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca, mala función ventricular y un complejo QRS ensanchado se ha mostrado beneficioso. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes (hasta el 35% en algunas series) que no responde a la TRC[5]. Una de las posibles causas de la no respuesta a la TRC es la persistencia de la asincronía ventricular a pesar de una correcta estimulación biventricular, que impide una contracción ventricular

coordinada así como una correcta sincronía aurículo-ventricular. Entre las causas de esta incapacidad para corregir la asincronía se ha postulado la existencia de líneas de bloqueo en la conducción, ya sean funcionales o anatómicas que la estimulación desde un único punto no lograría corregir[16,17]. Por este motivo se planteó la estimulación desde varios puntos del VI como una posible solución a la persistencia de asincronía ventricular tras una correcta resincronización debido a la capacidad para capturar una mayor masa miocárdica, logrando así una activación más rápida y simultánea del ventrículo.

De forma consistente con los trabajos previos[8,9] nuestro estudió demostró que la estimulación multipunto desde una sola rama coronaria logró una mejoría hemodinámica aguda, demostrada por un incremento en la función sistólica y en el gasto cardíaco en relación con la estimulación biventricular convencional. El incremento del gasto cardíaco en los pacientes del grupo multipunto no mostró diferencias significativas con respecto al grupo convencional, probablemente debido a el reducido tamaño muestral. Esta mejoría hemodinámica se tradujo en un mayor número de respondedores agudos a la TRC con la estimulación multipunto que sí alcanzó la significación estadística (47±7% vs 80±5%; p=0'014).

El presente trabajo analizó también la capacidad de la estimulación multipunto para corregir la asincronía ventricular, medida mediante strain radial por speckle-tracking. Los resultados obtenidos mostraron como la estimulación multipunto logró corregir de forma significativa todos los parámetros de asincronía empleados, tanto los relativos a la activación del septo y la pared inferolateral (Tpost y AS-P delay) como aquellos más globales (RS-SD6). La corrección aguda de la asincronía medida mediante parámetros de strain ha sido asociada con una respuesta clínica favorable a la TRC[10,18].

Finalmente observamos como la corrección de la asincronía se correlacionaba de forma significativa con la mejoría hemodinámica, apoyando la hipótesis de que una estimulación capaz de capturar un mayor territorio miocárdico sería capaz de vencer la asincronía ventricular y, con esto, lograr un mayor grado de respuesta a la TRC que el logrado con la estimulación desde un único punto a nivel del VI.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones: en primer lugar se trata de un estudio unicéntrico en el que se incluyó a un número reducido de pacientes. De hecho, consideramos que la incapacidad para demostrar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento es atribuible al reducido tamaño muestral. En segundo lugar el hecho de que se trate de un estudio agudo, sin seguimiento, únicamente nos permite inferir los posibles efectos de la estimulación multipunto a medio plazo, sin comprobarlos. Por último, todas las mediciones hemodinámicas se realizaron en decúbito supino, por lo que no es posible asumir que vayan a trasladarse al ortostatismo, tanto en reposo como durante el ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yu C.M. and Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J. 2013;* 34(19): 1.396-1.403.
2. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L. et al. CARE-HF (CRT). *N Engl J Med [Internet]. 2005;* 352(15): 1.539-1.549.
3. Tang A.S., Wells G.A., Arnold M., Connolly S., Hohnloser S., Nichol G. et al. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol. 2009;* 24(1): 1-8.
4. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine. 2004.*
5. Birnie D.H. and Tang A.S. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol. 2006;* 21(1): 20-26.
6. Mullens W., Verga T., Grimm R.A., Starling R.C., Wilkoff B.L., Tang W.H.W. Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology Foundation. 2009;* 53(7): 600-607.
7. Lenarczyk R., Kowalski O., Sredniawa B., Pruszkowska-Skrzep P., Pluta S.ł., Sokal A. et al. Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): Clinical rationale, design, and implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol. 2009;* 20(6): 658-662.
8. Pappone C., Ćalović Ž., Vicedomini G., Cuko A., McSpadden L.C., Ryu K. et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Hear Rhythm. 2014;* 11(3): 394-401.
9. Rinaldi C.A., Leclercq C., Kranig W., Kacet S., Betts T., Bordachar P. et al. Improvement in acute contractility and hemodynamics with multipoint pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol. 2014;* 40(1): 75-80.
10. Imanishi J., Tanaka H., Matsumoto K., Tatsumi K., Miyoshi T., Hiraishi M. et al. Utility of combined assessment of baseline dyssynchrony and its acute improvement to predict long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;* 110(12): 1.814-1.819. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.046
11. Brignole M., Auricchio A., Barón-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A. et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol. 2014;* 67(1).
12. Singh J.P., Klein H.U., Huang D.T., Reek S., Kuniss M., Quesada A. et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation. 2011;* 123(11): 1.159-1.166.
13. Zanon F., Baracca E., Pastore G., Fraccaro C., Roncon L., Aggio S. et al. Determination of the longest intrapatient left ventricular electrical delay may predict acute hemodynamic improvement in patients after cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2014;* 7(3): 377-383.
14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography. 2006;* 79-108.
15. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Massari F., Rizzon B., Luzzi G. et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol. 2002;* 40(9): 1.615-1.622.
16. Gold M.R., Birgersdotter-Green U., Singh J.P., Ellenbogen K.A., Yu Y., Meyer T.E. et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J. 2011;* 32(20): 2.516-2.524.
17. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F., Carbucicchio C., Goette A., Geller C. et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation. 2004;* 109(9): 1.133-1.139.
18. Bleeker G.B., Bax J.J., Schalij M.J., Van der Wall E.E. Tissue Doppler imaging to assess left ventricular dyssynchrony and resynchronization therapy. *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2005.* 382-384.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

TRAYECTORIAS LONGITUDINALES DE NT-PROBNP Y CA 125 TRAS UN INGRESO POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA: UN NUEVO ENFOQUE EN LA PREDICCIÓN DE RIESGO.

Santas E.[1], Valero E.[1], Escribano D.[1], García-Blas S.[1], Palau P.[2], Miñana G.[1], Bodí V.[1], Sanchis J.[1], Chorro F.J.[1], Núñez J.[1]

[1] Serv. de Cardio., Hosp. Clínico Univ. de Valencia. INCLIVA. Universitat de Valencia.
[2] Serv. de Cardio., Hosp. de La Plana. Villarreal.

OBJETIVO:

NT-proBNP y antígeno carbohidrato 125 (CA 125) son conocidos predictores de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Sin embargo, existe poca evidencia acerca del beneficio añadido de determinaciones repetidas de ambos biomarcadores, fundamentalmente tras un ingreso por IC aguda. Nuestro objetivo fue caracterizar las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA125 tras un alta por IC aguda y analizar la asociación de éstas con la mortalidad.

MÉTODOS:

Incluimos a 946 pacientes consecutivos tras un ingreso por IC aguda. Los valores de NT-proBNP y CA125 se determinaron en cada visita médica (3.402, rango 2-25 por paciente). La asociación entre sus diferentes determinaciones en el tiempo y la mortalidad se evaluó mediante análisis multivariante longitudinal *"Joint Modelling"*.

RESULTADOS:

Tras un seguimiento de 2'61 años (RI=1,2-5,3), 498 pacientes fallecieron (52'5%). Las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA125 se relacionaron con la supervivencia, con valores persistentemente elevados de ambos biomarcadores en los pacientes que fallecieron. En el modelo mutivariante, ajustado por variables basales y longitudinales establecidas en IC, tanto las trayectorias longitudinales del logaritmo de NT-proBNP como del logaritmo de CA125 fueron altamente predictivas de mortalidad (HR: 1'18; IC 95%: 1'05-1'33, p=0'007, y HR: 1'42; IC 95%: 1'24-1'62, p<0,001, respectivamente). Los valores longitudinales del logaritmo de NT-proBNP y CA125 mostraron una similar capacidad discriminativa (estadístico C de 0'763 y 0'764, respectivamente), y en ambos casos, superior a los valores únicos.

CONCLUSIONES:

Tras un ingreso por IC aguda el riesgo de mortalidad está estrechamente ligado a la evolución longitudinal de NT-proBNP y de CA 125. La utilización conjunta de determinaciones evolutivas de ambos biomarcadores permite mejorar la estratificación de riesgo en IC.

ABREVIATURAS:

IC: insuficiencia cardiaca.
NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral.
CA 125: antígeno carbohidrato 125.

INTRODUCCIÓN:

Las tasas de morbimortalidad tras un ingreso por insuficiencia cardíaca (IC) aguda siguen siendo inaceptablemente elevadas[1-3]. Los modelos de estratificación de riesgo en IC habitualmente incluyen determinaciones basales o únicas de una variable, sin tener en cuenta su evolución posterior en el tiempo[4-6]. En este sentido, los péptidos natriuréticos son los biomarcadores con la evidencia pronóstica más robusta en IC[7-9], pero existe muy poca evidencia acerca del valor pronóstico añadido de sus cambios evolutivos en el tiempo. Así pues, algunos estudios han analizado los cambios en los niveles de péptidos natriuréticos entre dos momentos prefijados en el tiempo, en el contexto de un análisis de supervivencia tradicional[10-16]. Este tipo de análisis tiene importantes limitaciones metodológicas, y no ha demostrado claramente el beneficio pronóstico adicional de emplear varias determinaciones del biomarcador. Además, la mayoría de información previa proviene de series seleccionadas, con predominio de IC con función sistólica deprimida, fundamentalmente crónica[10-16].

Comunicación presentada en el **XXXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología**, Valencia Mayo 2015.

Premio MEDTRONIC a la mejor comunicación sobre CARDIOLOGÍA CLÍNICA.

Recibida el 29 de Noviembre de 2015. Aceptada para publicación el 30 de Noviembre de 2015.

Correspondencia: Enrique Santas Olmeda.
Serv.. Cardiología. Hosp. Clínico Univ. de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17 - 46010 VALENCIA.
e-mail: ensantas@gmail.com

El antígeno carbohidrato 125 (CA 125) ha emergido en los últimos años como una herramienta útil para cuantificar el grado de congestión sistémica en la IC[17], con la ventaja de ser un biomarcador ampliamente disponible y tener un coste económico. Niveles elevados de esta glicoproteína están presentes en la mayoría de pacientes con IC aguda, situación en la que es un predictor independiente de mortalidad[17-18]. Además, estudios recientes han demostrado que existe una correlación significativa entre cambios en el CA 125 con la severidad y el pronóstico de la enfermedad, sugiriendo por tanto un rol potencial de este biomarcador para poder monitorizar y guiar el manejo de los pacientes con IC[19-21].

El objetivo del presente estudio fue caracterizar las trayectorias longitudinales de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y de CA 125 tras un alta hospitalaria por IC aguda, y evaluar la asociación de ambas trayectorias con la mortalidad por todas las causas en el seguimiento.

MÉTODOS:

Grupo de estudio.

Incluimos a una cohorte de 946 pacientes consecutivos tras un ingreso por IC aguda en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, desde el 1 de junio de 2008 al 31 de julio de 2014. El seguimiento posterior de los pacientes se llevó a cabo en la unidad de IC de nuestro centro. El diagnóstico de IC fue llevado a cabo por el cardiólogo responsable del paciente durante su hospitalización índice. El estudio se limitó a los pacientes que eran dados de alta del hospital para su posterior seguimiento ambulatorio, por lo que los pacientes fallecidos durante la hospitalización índice fueron excluidos. Asimismo, los pacientes dados de alta de nuestro centro pero que tuvieron seguimiento posterior ambulatorio en otros centros también fueron excluidos del análisis (n=412).

Durante la hospitalización índice y al alta se recogieron variables demográficas de los pacientes, constantes vitales, antecedentes personales, datos de laboratorio, electrocardiograma, ecocardiograma y tratamientos recibidos. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se evaluó mediante ecocardiografia bidimensional (*Agilent Sonos 5500-Philips y ie33-Philips*) durante la hospitalización índice en todos los pacientes. El tratamiento de los pacientes se llevó a cabo acorde a las guías de práctica médica vigentes a lo largo del estudio.

Determinación de los biomarcadores y seguimiento tras el alta.

Tanto NT-proBNP como CA 125 se determinaron utilizando kits de inmuno-ensayo disponibles comercialmente (*Elecsys NT-proBNP Roche diagnostic y Elecsys CA 125 Roche Diagnostic*). Ambos biomarcadores se determinaron siempre de manera conjunta. Durante el episodio índice, la determinación de NT-proBNP y CA 125 se realizó tras la estabilización clínica inicial de los pacientes (media 96±24 horas desde el ingreso). Tras el alta, se registraron un total de 3.402 visitas con determinación conjunta de ambos biomarcadores, con una mediana de 3 por paciente (intervalo intercuartilíco: 2-4). De ellas, el 64'1% fueron ambulatorias y 35'9% en el contexto de una nueva hospitalización. La distribución de visitas por paciente fue: 409 pacientes (43'2%): 2 visitas; 208(22%): 3 visitas; 132(14%): 4 visitas; 89(9'4%): 5 visitas; y 108(11'4%): ≥6 visitas. El seguimiento de los pacientes se mantuvo hasta que uno de los siguientes eventos tuvo lugar: muerte, trasplante cardíaco o pérdida del seguimiento.

Eventos analizados.

El objetivo primario del estudio fue evaluar el riesgo de mortalidad por todas las causas. El estado vital de los pacientes se registró en cada visita médica y/o tras revisión de la historia clínica electrónica. El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético del centro.

Análisis estadístico.

Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar o como mediana (intervalo intercuartílico), y las variables discretas como porcentajes.

Las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 (valores observados) se representaron en función de la supervivencia o no en el seguimiento. La asociación entre las determinaciones longitudinales de ambos biomarcadores y la mortalidad se evaluó mediante análisis de *joint modelling* (JM), expresada como *hazard ratios* (HR). Las distribuciones de las dos variables se alejaban significativamente de la normalidad, por lo que realizamos una transformación logarítmica de sus valores para el análisis estadístico. La decisión de incluir o no una variable en los modelos estadísticos multivariantes fue tomada en base al conocimiento previo y a una regresión logística de eliminación retrógrada. Las covariables incluidas en todos los modelos longitudinales por JM fueron: el tipo de visita (hospitalización o ambulatoria), etiología de la IC (isquémica, valvular, ambas o ninguna), presión arterial sistólica, hemoglobina, FEVI y el tiempo de seguimiento. Todas éstas variables se consideraron como longitudinales. El modelo JM para supervivencia incluyó: primer ingreso por IC, edad, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, FEVI, hemoglobina, urea, y sodio<135 mEq/l, todas ellas variables basales. El marcador competitivo se incluyó como covariable en los modelos JM longitudinales y de supervivencia. La capacidad discriminativa de los modelos fue evaluada mediante índice de concordancia

dinámico, realizando un promedio ajustado de las áreas bajo la curva en el seguimiento.

Cambios categóricos.

Los valores de NT-proBNP y CA 125 fueron dicotomizados en función de puntos de corte establecidos: NT-proBNP≥1.000 pg/ml (NT-proBNP$_{1000}$) y CA125>35 U/ml (CA125$_{35}$). A continuación, ambos biomarcadores se combinaron en una variable de 4 estados:

- Estado 1 cuando CA125$_{35}$=0 y NT-proBNP$_{1000}$=0
- Estado 2 cuando CA125$_{35}$=0 and NT-proBNP$_{1000}$=1
- Estado 3 cuando CA125$_{35}$=1 and NT-proBNP$_{1000}$=0
- Y estado 4 cuando CA125$_{35}$=1 and NT-proBNP$_{1000}$=1

Mediante un modelo de Markov multiestado analizamos las probabilidades de transición entre los distintos estados y estimamos el valor predictivo de la transición de cada estadio a la muerte. Los resultados se expresaron como probabilidades de transición, o como la razón entre dos probabilidades ajustadas de transición. El modelo de Markov multiestado final incluyó las siguientes variables: primer ingreso por IC, FEVI, hemoglobina, filtrado glomerular, tratamiento con bloqueadores beta, bloqueo de rama completo, dosis de diuréticos de asa al alta, y sodio<135 mEq/L (0/1).

Un valor de la p<0,05 se consideró como estadísticamente significativo para todos los análisis. Los análisis longitudinales se realizaron mediante el software R a través de los módulos estadísticos JMBayes[22] y MSM[23].

RESULTADOS.

La edad media de la muestra fue de 71±11 años; 52,7% eran varones y 51% tenían una FEVI<50%. En el 32% de los pacientes el episodio índice correspondía a la primera hospitalización por IC. Las medianas de NT-proBNP y CA 125 al ingreso fueron de 1.874 pg/ml (660-4.182) y de 64'7 U/ml (28-137'4), respectivamente. Valores de CA125>35 U/ml y NTproBNP≥1.000 pg/ml se observaron en 648(68'5%) y 627(66'3%) pacientes, respectivamente. Los dos biomarcadores estaban elevados de manera conjunta en 476 pacientes (50'3%), ambos estaban por debajo del punto de corte en 147(15'5%), y fueron discordantes en 323(34'2%). Las características basales de los pacientes en función de la mortalidad o no en el seguimiento se muestran en la tabla 1.

En una mediana de seguimiento de 2'61 años (1'15-5'34) se registraron 498 muertes, lo que se representó una tasa de mortalidad de 0'15 personas/año. 377(76'7%) de los fallecimientos fueron cardiovasculares.

Trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA125

Trayectorias observadas: En la figura 1 se muestran las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 representadas en función de la mortalidad o no en el seguimiento. Las trayectorias longitudinales de ambos biomarcadores fueron diferentes en función de la supervivencia, con valores persistentemente más elevados en aquellos pacientes que fallecían en el seguimiento. Sin embargo, estas diferencias fueron más ostensibles para CA 125 que para NT-proBNP. Así pues, con respecto a CA 125, los pacientes que permanecían vivos presentaron un importante descenso de sus valores durante los primeros 2 años, hasta la práctica normalización de los mismos. Con NT-proBNP, aunque los pacientes que fallecían mostraban valores más elevados que los vivos, estas diferencias fueron menos marcadas, de tal forma que con el tiempo se observa un incremento progresivo de sus valores en ambos grupos.

Análisis multivariantes.

En el análisis multivariante, las trayectorias longitudinales de ambos biomarcadores se asociaron de manera independiente con la mortalidad en el seguimiento (tabla 2). De hecho, el aumento en una unidad del lnCA 125 y del lnNT-proBNP (en cualquier momento en el tiempo) se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad del 42'8% (p<0'001) y del 19'4% (0'004), respectivamente. Ambos marcadores mostraron una excelente capacidad discriminativa (0'757 y 0'764). Tras el ajuste por el marcador competitivo se observó un discreto descenso en la intensidad de la asociación para ambos (tabla 2). En los análisis ajustados para ambos biomarcadores, hubo un incremento en el área bajo la curva, siendo más notorio para el modelo de CA 125 como variable longitudinal (0'757 a 0'771 vs 0'764 a 0'769 para lnCA125 y lnNT-proBNP respectivamente) (tabla 2). En comparación con el análisis tradicional utilizando una medida única, el análisis longitudinal mostró una superior capacidad predictiva y una mayor discriminación para ambos biomarcadores, tanto como para las determinaciones previas al alta del episodio índice como con respecto a las últimas en el seguimiento (tabla 2).

Cambios categóricos.

La distribución de las transiciones para los 4 estados de CA 125 y NT-proBNP se muestra en la figura 2. En un análisis multivariante a través de un modelo de Markov multiestado, se halló una excelente correlación entre los valores de ambos biomarcadores y el riesgo de mortalidad. Así pues, las razones de intensidad de la transición ajustadas para mortalidad de CA125$_{35}$ (1:0) y NT-proBNP$_{1000}$ (1:0) fueron de 3'13; IC 95%, 2'24-4'37; p<0'001; y de 1'62; IC 95%, 1'18-2'22; p=0'002; respectivamente. Por tanto, comparado con el valor "0", hubo un incremento de casi 3 y 1'6 veces en el riesgo de mortalidad cuando un paciente tenía un valor de "1" para CA125$_{35}$ o para NT-proBNP$_{1000}$, respectivamente.

Tabla 1. *Características basales de la población.*

Variables	Todos (n=946)	Vivos (n=448)	Fallecidos (n=498)	Valor de la p
Edad, años	71±11	69±12	74±10	<0'001
Sexo varón, n (%)	499(52'7)	245(54'7)	254(51)	0'270
Primer ingreso por IC aguda, n(%)	303(32)	206(46)	97(19'5)	<0'001
Hipertensión, n(%)	848(89'6)	397(88'6)	451(90'6)	0'340
Diabetes Mellitus, n(%)	450(47'6)	197(44)	253(50'8)	0'037
Dislipemia, n(%)	594(62'8)	299(66'7)	295(59'2)	0'018
Tabaquismo, n(%)	104(11)	53(11'8)	51(10'2)	0'470
Etiología de la IC, n(%)				0'005
- Isquémica	386(40'8)	161(35'9)	225(45'2)	
- Valvular	186(19'7)	87(19'4)	99(19'9)	
- Otras	374(39'5)	200(44'6)	174(34'9)	
Índice Charlson	2±1'3	1±0'3	2±1'3	<0'001
Bloqueo completo de rama, n(%)	318(33'6)	129(28'8)	189(38)	0'003
Fibrilación auricular, n(%)	411(43'4)	194(43'3)	217(43'6)	0'950
PAS, mmHg	150±35	151±35	149±35	0'550
PAD, mmHg	82±20	85±21	80±19	<0'001
FEVI, %	48'7±15'6	47'1±16'2	50'1±15'1	0'004
PAPS estimada, mmHg*	46'1(39'7, 54)	43(37, 50)	49(42'4, 56)	<0'001
Hemoglobina, g/dl	12'5±1'9	12'7±1'9	12'4±1'8	0'036
Creatinina, mg/dl	1'17(0'90, 1'50)	1'10(0'90, 1'40)	1'2(1, 1'6)	<0'001
Tasa de FG, mL/min/1.73 m^2	59(43'74)	64(47'79)	55(39'7)	<0'001
Urea, mg/dl	61±29	56±26	65±31	<0'001
Sodio, mEq/l	139±5	139±4	139±5	0'220
CA125, U/ml	64'7 (28, 137'4)	66'5(27, 136)	63'1(28'4, 141'7)	0'910
NT-proBNP, pg/ml	1.874 (660, 4.182)	1.985 (799, 4.753)	1.611 (628, 3.702)	0'111
Furosemida, n (%)	715(75'6)	327(73)	388(77'9)	0'082
IECA, n(%)	394(41'6)	190(42'4)	204(41)	0'690
ARA-2, n(%)	290(30'7)	141(31'5)	149(29'9)	0'620
Bloqueadores beta, n(%)	613(64'8)	339(75'7)	274(55)	<0'001
Espironolactona o eplerenona, n(%)	283(29'9)	160(35'7)	123(24'7)	<0'001

Abreviaturas:
ARA-2: antagonistas del receptor de la angiotensina-2;
CA 125: antígeno carbohidrato 125;
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina;
IC: insuficiencia cardiaca;
FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo;
FG: filtrado glomerular;
NT-proBNP: Fracción N-terminal del peptido natriurético cerebral;
PAD: presión arterial diastólica;
PAPS: presión arterial pulmonar sistólica;
PAS: presión arterial sistólica.
Variables contínuas expresadas como media ± desviación estándar, o mediana (intervalo intercuartílico); variables categóricas expresadas como porcentajes.
** n=487*

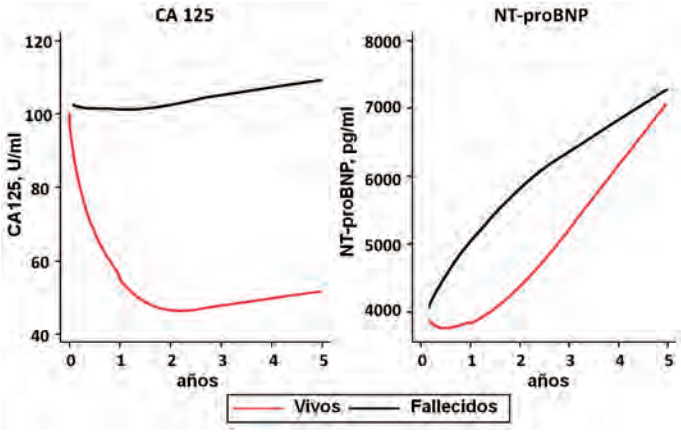


Figura 1
Trayectorias longitudinales de CA 125 y de NT-proBNP representadas en función de la mortalidad o no en el seguimiento. Seguimiento truncado a 5 años.
CA 125: antígeno carbohidrato 125;
NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriuretico cerebral.

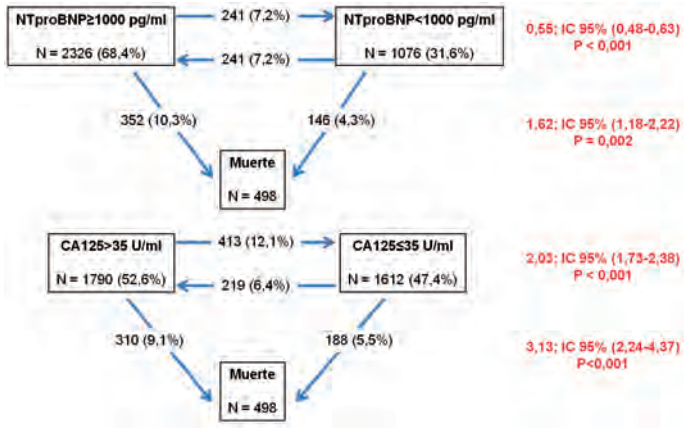


Figura 2
Distribución de la población del estudio entre todas las posibles transiciones. Marcadores expresados en forma binaria. Las razones de intensidad de la transición ajustadas se muestran a la derecha de la figura, expresadas como TIR (IC 95%, valor de la p).
CA 125: antígeno carbohidrato 125;
NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriuretico cerebral;
TIR: transition intensity ratio.

Tabla 2. *Asociación con la mortalidad por todas las causas.*

Método	Variable longitudinal	HR	IC 95%		Valor de la p	ABC
			Bajo	Alto		
Mortalidad por todas las causas						
JM	lnCA125	1'405	1'227	1'609	<0'001	0'771
MM	$CA125_{35}$	2'599	1'865	3'623	<0'001	NA
JM	lnNT-proBNP	1'113	0'988	1'254	0'077	0'769
MM	$NT\text{-}proBNP_{1000}$	1'240	0'897	1'714	0'193	NA
Mortalidad cardiovascular						
JM	lnCA125	1'505	1'267	1'787	<0'001	0'780
	lnNT-proBNP	1'204	1'036	1'399	0'015	0'781

Abreviaturas:
ABC: área bajo la curva;
CA 125: antígeno carbohidrato 125;
$CA_{35:}$ CA 125>35 U/mL;
HR: hazard ratio;
IC: intervalo de confianza;
JM: Joint Modelling;
lnCA125: logaritmo natural de CA 125;
lnNT-proBNP: logaritmo natural de NT-proBNP;
MM: Markov Multiestado;
ND: No disponible;
NT-proBNP: fracción N-terminal del peptido natriurético cerebral;
$NTproBNP_{1000}$: NT-proBNP ≥1000 pg/mL.

Estratificación de riesgo utilizando la combinación de ambos biomarcadores.

La distribución de las transiciones para mortalidad desde los 4 estados combinando $CA125_{35\ y}$ $NT\text{-}proBNP_{1000}$ se muestra en la figura 3. El mayor riesgo de mortalidad se observó para el estado de ambos biomarcadores elevados (estado 4), intermedio cuando únicamente 1 de ellos estaba elevado (estados 2 y 3), y el más bajo cuando tanto CA 125 como NT-proBNP estaban por debajo del punto de corte (estado 1). Las razones de intensidad ajustada para las comparaciones de los 4 estados de la variable fueron:

1) estado 4/estado 1 (efecto de tener los dos biomarcadores elevados frente a tener los dos biomarcadores

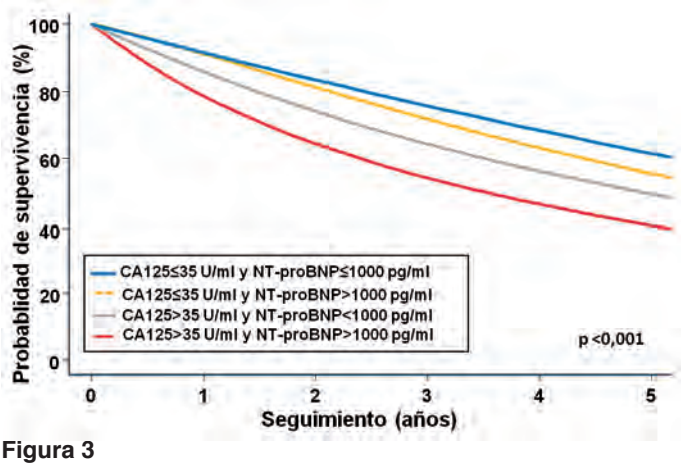


Figura 3

Curva de las probabilidades de supervivencia para cada estado definido por los puntos de corte de NT-proBNP y CA 125, en función del tiempo. Estado 1: CA 125≤35 U/ml y NT-proBNP<1000 pg/ml; estado 2: CA 125≤35 U/ml y NT-proBNP≥1000 pg/ml; estado 3: CA 125>35 U/ml y NT-proBNP<1000 pg/ml; y estado 4: CA 125>35 U/ml y NT-proBNP≥1000 pg/ml.

CA 125: antígeno carbohidrato 125;

NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriuretico cerebral.

por debajo del punto de corte): 3'00; IC 95%, 2'11-4'43; p<0'001;

2) estado 4/estado 3 (efecto de tener NT-proBNP elevado en una población definida por un CA125 elevado): 1'83; IC 95%, 0'95-3'53; p=0'05; y

3) estado 4/estado 2 (efecto de tener CA125 elevado en una población definida por NT-proBNP elevado): 3'79; IC 95%, 2'33-6'14; p<0,001.

DISCUSIÓN:

El presente estudio es, hasta donde los autores tenemos conocimiento, el primero en evaluar las implicaciones pronósticas de las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 tras una hospitalización por IC aguda. Los hallazgos fundamentales del estudio son:

a) caracterizar de manera descriptiva las trayectorias longitudinales de ambos biomarcadores tras un alta por IC;

b) las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 se asociaron con el riesgo de mortalidad a largo plazo;

c) el valor predictivo de sus trayectorias longitudinales fue superior al de las determinaciones únicas o basales;

d) su valor pronóstico se mantuvo tras un minucioso ajuste estadístico, incluyendo tanto variables basales como longitudinales;

y e) transformando ambas variables en binarias, a través de puntos de corte establecidos, se halló una asociación entre la persistencia o no de valores elevados de ambas con el riesgo de mortalidad.

El valor pronóstico de las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125, aunque deberá ser confirmado en futuros estudios, abre la puerta para la utilización de ambos biomarcadores de manera conjunta en el seguimiento y/o manejo de los pacientes con IC.

Estratificación dinámica del riesgo en IC: papel de los biomarcadores.

Tras un episodio de IC aguda, el pronóstico de los pacientes con IC es sombrío, especialmente durante los primeros meses tras el alta hospitalaria[1-3]. Sin embargo, la severidad y la duración en el tiempo de esta "fase vulnerable" es muy variable, y existen muy pocos predictores objetivos para definir qué pacientes permanecerán o no en esta fase de alto riesgo. Los péptidos natriureticos son uno de los predictores más potentes en IC, sin embargo, la mayor parte de su evidencia proviene de estudios con determinaciones únicas, en su mayor parte basales[7-9]. El valor predictivo añadido de utilizar determinaciones seriadas de estos biomarcadores es objeto de debate, fundamentalmente en IC crónica[24]. En IC aguda la evidencia es escasa[15-16]. Recientemente, en datos provenientes del estudio Astronaut, se ha observado que la trayectoria precoz de NT-proBNP tras un alta hospitalaria se asociaba con la mortalidad cardiovascular, pero no con la mortalidad total en el seguimiento[15]. Otros estudios han reportado que aquellos pacientes con niveles de péptidos natriuréticos persistentemente elevados tras un alta mostraban el riesgo más alto de eventos adversos en el seguimiento[16,20]. De manera similar, nuestro grupo ha observado recientemente que los cambios precoces en los niveles de CA 125 se asociaban con el riesgo de mortalidad y reingreso tras un alta por IC, independientemente de NT-proBNP u otros predictores clínicos establecidos[20,21]. Sin embargo, estos estudios han analizado el patrón de cambio en los niveles de un biomarcador en dos momentos prefijados en el tiempo, en el contexto de un análisis de supervivencia convencional. No son, por tanto, estudios longitudinales por naturaleza. No existen hasta la fecha, estudios que evalúen la utilidad clínica de realizar determinaciones seriadas evolutivas de NT-proBNP y/o CA 125 para la estratificación de riesgo de pacientes con IC. Nuestros resultados abren la puerta por tanto a un cambio en el diseño de los modelos de estratificación de riesgo en IC, desde modelos desarrollados a partir de variables basales a modelos más dinámicos que incluyan la información de cómo esas variables se puedan ir modificando en el tiempo.

NT-proBNP y CA 125 en la estratificación de riesgo tras un episodio de IC: consideraciones clínicas y fisiopatológicas.

La congestión sistémica es un fenómeno fisiopatológico clave en la expresión clínica y en pronóstico de la IC, siendo responsable de la mayor parte de los episodios de descompensación aguda[25]. Sin embargo, existen pocas herramientas clínicas útiles en práctica clínica para objetivar el grado de congestión. La exploración clínica es clave en la evaluación de los pacientes, pero adolece de una baja sensibilidad y especificidad[26,27]. Los péptidos natriuréticos reflejan el estrés parietal y hemodinámico del miocardio, pero no son un reflejo preciso del grado de congestión/redistribución vascular[26-27], fundamentalmente en la IC avanzada, situación en la que los pacientes muestran habitualmente niveles muy elevados de NT-proBNP pese a que se puedan encontrar en una fase "seca" de la enfermedad[24,28]. Así lo hemos observado en el presente estudio, en el que se observa un incremento progresivo de NT-proBNP en el tiempo. A su vez, los niveles de NT-proBNP se ven muy influenciados por la edad y la disfunción renal, hallazgos frecuentes en la evolución de la IC[26,28]. Por tanto, la búsqueda de herramientas clínicas que mejoren la evaluación objetiva del grado de congestión es un tópico no resuelto todavía en la evaluación de los pacientes con IC.

CA 125 es una glicoproteina de alto peso molecular sintetizada por las células serosas epiteliales[17]. Aunque es bien conocida su utilidad como marcador tumoral para el cáncer ovárico[29], diversos trabajos han mostrado valores elevados de este biomarcador en un contexto no tumoral[17]. En este sentido, en los últimos años ha emergido una robusta evidencia científica que apoya su rol como biomarcador en IC[17]. CA 125 se correlaciona de manera positiva y estrecha con signos de congestión sistémica y con parámetros de inflamación. Los pacientes con IC aguda muestran frecuentemente valores elevados de esta glicoproteína. En este contexto, CA 125 se ha asociado de manera intensa con la morbimortalidad en el seguimiento, independientemente de NT-proBNP u otros predictores clásicos en IC[17]. Nuestro grupo observó, en 293 pacientes con IC aguda, que los pacientes que habían normalizado los valores de este biomarcador en la primera visita ambulatoria tras el alta tenían el riesgo más bajo de mortalidad en el seguimiento, correspondiendo al riesgo más elevado a aquellos pacientes que mantenían niveles superiores a 35 U/ml[20]. Recientemente, Husser *et al.* han reportado que los valores longitudinales de CA 125 predicen eventos adversos tras el implante de válvula aórtica transcateter[30]. A su vez, CA 125 se ha mostrado también como una herramienta útil para la titulación de diuréticos y estatinas tras un ingreso por IC[31,32]. Con el soporte de esta evidencia que respalda el rol de IC como surrogado de congestión y como predictor en IC, se ha diseñado un ensayo clínico aleatorizado con el propósito de evaluar la utilidad de CA 125 para guiar el manejo terapéutico tras un alta por IC[19].

Por tanto, NT-proBNP y CA 125 son biomarcadores con una robusta evidencia como predictores en IC. Su utilización de manera conjunta muestra numerosas ventajas. Pese a que sus valores muestran una moderada correlación (r=0'34; IC 95%, 0'31-0'37; p<0'001) reflejan, como hemos expuesto previamente, fenómenos fisiopatológicos diferentes en la IC. En segundo lugar, ambos biomarcadores tienen una cinética distinta. NT-proBNP tiene una vida media corta (horas), mientras que CA 125 tiene una vida media larga (más de una semana)[33]. En tercer, lugar, ambos biomarcadores están ampliamente disponibles en práctica diaria y, fundamentalmente el bajo precio de CA 125, puede facilitar su implementación en la práctica clínica.

Con respecto al enfoque metodológico del estudio, las trayectorias longitudinales de ambos biomarcadores permiten al clínico disponer de información actualizada y dinámica de la evolución pronóstica de su paciente, superior a la que aportan determinaciones únicas de un biomarcador en un momento fijo en el tiempo.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES.

En el presente estudio existen diversas fortalezas y limitaciones que consideramos necesario reflejar. Como fortalezas destacamos que: a) los datos provienen de una cohorte amplia y no seleccionada de pacientes, reflejo de la práctica clínica diaria, con una importante representación poco representada en estudios previos, como los pacientes con FEVI preservada; b) seguimiento a largo plazo; c) implementar un meticuloso ajuste y análisis estadístico para aportar calidad metodológica y robustez a los datos obtenidos, así como la utilización de los métodos estadísticos apropiados para el manejo de datos desde un punto de vista longitudinal; d) el carácter prácticamente universal de los dos biomarcadores analizados.

Las limitaciones más importantes de nuestro estudio derivan fundamentalmente de su carácter observacional, por tanto sujeto a diversos sesgos inherentes a esta naturaleza de estudio. Además se trata de un estudio unicéntrico, con lo que nuestros resultados deberían ser externamente validados en otras cohortes de pacientes.

CONCLUSIONES.

Las trayectorias longitudinales de NT-proBNP y CA 125 se asocian con la mortalidad a largo plazo por todas las causas tras una hospitalización por IC aguda. La utilización conjunta de determinaciones seriadas de ambos biomarcadores permite optimizar la estratificación de riesgo en IC. Futuros estudios deberán confirmar estos datos, y evaluar el potencial beneficio de la utilización combinada de NT-proBNP y CA 125 para guiar el seguimiento y/o manejo de los pacientes con IC en práctica clínica diaria.

FINANCIACIÓN.

Este estudio se ha financiado en parte gracias a becas de la Convocatoria de Investigación Clínica Independiente, Ministerio de Económia y Competitividad (Cofinanciado FEDER) Referencia EC10-108, Instituto de Salud Carlos III, Red de Investigación Cardiovascular, Programa 7 (RD12/0042/0010), FEDER. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), Red Cardiovascular (RD12/0042/0047), Red de Terapia Celular–TerCel [RD12/0019/0029], Ministerio de Economía y Competitividad (Juan de la Cierva, JCI-2012-14025), PS09/02106 del Ministerio de Sanidad, Madrid; y de la Red Nacional de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares RD12/0042/0049.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno H., Ross J.S., Wang Y., Chen J., Vidan M.T., Normand S.L. et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA 2010;* 303: 2.141-2.147.
2. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol. 2014;* 63: 1.123-1.133.
3. Cowie M.R., Anker S.D., Cleland J.G., Felker G.M., Filippatos G., Jaarsma T. et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Failure 2014;* 1: 110-145.
4. Levy W.C. and Anand I.S. Heart failure risk prediction models: what have we learned? *JACC Heart Fail 2014;* 2: 437-439.
5. Ouwerkerk W., Voors A.A. and Zwinderman A.H. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail 2014;* 2: 429-436.
6. Gheorghiade M. and Pang P.S. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol 2009;* 53: 557-573.
7. Núñez J., Núñez E., Robles R., Bodí V., Sanchis J., Carratalá A. et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute heart failure: mortality and hospital readmission. *Rev Esp Cardiol 2008;* 61: 1.332-1.337.
8. Fonarow G.C., Peacock W.F., Phillips C.O., Givertz M.M., Lopatin M. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol 2007;* 49: 1.943-1.950.
9. Logeart D., Thabut G., Jourdain P., Chavelas C., Beyne P., Beauvais F. et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol 2004;* 43: 635-641.
10. Masson S., Latini R., Anand I.S., Barlera S., Angelici L., Vago T. et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol 2008;* 52: 997-1.003.
11. Kubánek M., Goode K.M., Lánská V., Clark A.L., Cleland J.G. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail 2009;* 11: 367-377.
12. Olsson L.G., Swedberg K., Cleland J.G., Spark P.A., Komajda M., Metra M. et al. Prognostic importance of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a b-blocker: results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial. *Eur J Heart Fail 2007;* 9: 795-801.
13. Moertl D., Hammer A., Huelsmann M., Pacher R., Berger R. Prognostic value of sequential measurements of amino-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide in ambulatory heart failure patients. *Eur J Heart Fail 2008;* 10: 404-411.
14. Savarese G., Musella F., D'Amore C., Vassallo E., Losco T., Gambardella F. et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. JACC *Heart Fail 2014;* 2: 148-158.
15. Greene S.J., Maggioni A.P., Fonarow G.C., Solomon S.D., Bohm M., Kandra A. et al. Clinical profile and prognostic significance of natriuretic peptide trajectory following hospitalization for worsening chronic heart failure: findings from the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail 2015;* 17: 98-108.
16. Shah K.B., Kop W.J., Christenson R.H., Diercks D.B., Kuo D., Henderson S. et al. Post-discharge changes in NT-proBNP and quality of life after acute dyspnea hospitalization as predictors of one-year outcomes. *Clin Biochem 2010;* 43: 1.405-1.410.
17. Núñez J., Miñana G., Núñez E., Chorro F.J., Bodí V., Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev 2014;* 19: 575-584.
18. Núñez J., Sanchis J., Bodí V., Fonarow G.C., Núñez E., Bertomeu-González V. et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J 2010;* 31: 1.752-1.763.
19. Núñez J., Merlos P., Fácila L., Llácer A., Bosch M.J., Bertomeu-Martínez V. et al. Prognostic Effect of Carbohydrate Antigen 125-guided Therapy in Patients Recently Discharged for Acute Heart Failure (CHANCE-HF). Study Design. *Rev Esp Cardiol 2015;* 68: 121-128.

20. Núñez J., Núñez E., Sanchis J., Bodí V., Fonarow G.C., Miñana G. et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol. 2012;* 159: 21-28.
21. Miñana G., Núñez J., Sanchis J., Bodí V., Núñez E., Chorro F.J. et al. Carbohydrate antigen 125 serial measurements after an admission for acute heart failure and risk of early readmission. *Med Clin (Barc) 2012;*139: 479-486.
22. Rizopoulos D. Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in r. *Boca Raton, Fl: Chapman and Hall/ CRC; 2012*.
23. Jackson C.H. Multi-state models for panel data: The msm package for r. *Journal of Statistical Software 2011;* 38: 1-28.
24. Desai A.S. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are not useful in heart failure management: the art of medicine remains long. *Circulation 2013;* 127: 509-516.
25. Parrinello G., Torres D., Paterna S., di Pasquale P., Licata G. The pathophysiology of acute heart failure: the key role of fluid accumulation. *Am Heart J 2008;* 156: e19.
26. Gheorghiade M., Follath F., Ponikowski P., Barsuk J.H., Blair J.E., Cleland J.G. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail 2010;* 12: 423-433.
27. Peacock W.F. and Soto K.M. Current techniques of fluid status assessment. *Contrib Nephrol 2010;* 164: 128-142.
28. Gaggin H.K., Truong Q.A., Rehman S.U. Mohammed A, Bhardwaj A., Parks K.A. et al. Characterization and prediction of natriuretic peptide "non response" during heart failure management: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) and the NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death (BATTLESCARRED) study. *Congest Heart Fail 2013;* 19: 135-142.
29. Marcus C.S. Maxwell G.L., Darcy K.M., Hamilton C.A., McGuire W.P. Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian cancer. *J Cancer 2014;* 5: 25-30.
30. Husser O., Núñez J., Núñez E., Holzamer A., Camboni D., Luchner. et al. Tumor marker Carbohydrate Antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv 2013;* 6: 487-496.
31. Núñez J., Sanchis J., Núñez E., Fonarow G.C., Bodí V., Bertomeu-Gonzalez V. et al. Benefits of statin therapy according to plasma antigen Carbohydrate 125 following an admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol 2011;* 64: 1.100-1.108.
32. Núñez J., Núñez E., Miñana G., Bodí V., Fonarow G.C., Bertomeu-González V. et al. Differential mortality association of loop diuretic dosage according to blood urea nitrogen and carbohydrate antigen 125 following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail 2012;* 14: 974-984.
33. Bidart J.M., Thuillier F., Augereau C., Chalas J., Daver A., Jacob N. et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem 1999;* 45: 1.695-1.707.

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

VALOR PRONÓSTICO DEL ANÁLISIS DEL VECTOR DE BIOIMPEDANCIA EN PACIENTES INGRESADOS POR DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE INSUFICIENCIA CARDIACA: COHORTE DE VALIDACIÓN.

Trejo Velasco B.[1], Fabregat Andrés Ó.[1,2], Montagud V.[1], Morell S.[1], Núñez J.[3], Fácila L.[1]

[1.] Serv. de Cardio. Consorcio Hosp. Gen. Univ. de Valencia.
[2.] Fundación para la Invest. Hosp. Gen. Univ. de Valencia.
[3.] Serv. de Cardio. Hos. Clín. Univ. de Valencia.

OBJETIVOS

Evaluar el impacto pronóstico del análisis del vector de bioimpedancia (bioelectrical impedance vector analysis, BIVA) en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca (IC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Cohorte prospectiva de 133 pacientes ingresados por IC. El análisis de BIVA se realizó previo al alta y la muestra final de 105 pacientes se dividió en tres grupos según el valor obtenido; hiperhidratación [hiperH] (>74'3%), normohidratación [normoH] (72'7-74'3%) y deshidratación [desH] (<72'7%). En el seguimiento, se consideraron eventos adversos la mortalidad total y los reingresos por IC.

RESULTADOS

Se observó una mayor incidencia de eventos en los pacientes hiperH y desH respecto a los normoH (*Kaplan-Meier: Log-Rank 2.1,* p=0'04), con un incremento de riesgo independiente en el análisis multivariado (HR 2'6 [1'05-6'44], p=0'039).

CONCLUSIONES

El análisis BIVA en pacientes ingresados por IC permite estratificar el riesgo de reingreso por IC y mortalidad total en el seguimiento a largo plazo.

PALABRAS CLAVE:

Insuficiencia cardiaca; bioimpedancia; congestión sistémica; estratificación pronóstica.

Financiación:
Este trabajo ha recibido financiación de la Sociedad Valenciana de Cardiología, a través de una **Beca de Investigación SVC** en convocatoria 2013.

Recibida el 5 de Octubre de 2015. Aceptada para publicación el 6 de Octubre de 2015.

Correspondencia: Óscar Fabregat Andrés.
Serv. Cardiología. y Fund. para la Invest.
Consorcio Hosp. Gen. Univ. de Valencia.
Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 VALENCIA.
e-mail: osfabregat@gmail.com

OBJETIVOS

La insuficiencia cardiaca (IC) sigue siendo una entidad clínica muy prevalente en nuestro medio, que se asocia a una elevada morbimortalidad a pesar de los avances en su manejo y genera un considerable gasto sanitario por los costes derivados fundamentalmente de los ingresos hospitalarios[1,2].

En la etiopatogenia de la IC, la sobrecarga hídrica tiene un papel determinante en la aparición de descompensaciones clínicas. Sin embargo, la evaluación clínica de la congestión sistémica sigue siendo subóptima debido a la baja sensibilidad de los criterios exploratorios clásicos y de las diferentes pruebas complementarias de uso común, como la radiografía simple de tórax, la determinación analítica de péptidos natriuréticos, o el ecocardiograma transtorácico[3]. Además, en este último caso y a pesar del uso cada vez más extendido, su disponibilidad puede ser todavía limitada en algunos centros.

Con esto, surge la necesidad de incorporar nuevas técnicas diagnósticas que permitan estimar de forma sencilla y reproducible el estado de hidratación de los pacientes con IC, con una relación costo-beneficio favorable y una amplia disponibilidad. Esta situación se ve reforzada por la evidencia que sugiere que muchos pacientes ingresados por IC reciben el alta domiciliaria con cierto grado de congestión sistémica, y esto podría favorecer nuevos episodios de descompensación[4,5].

En este contexto, el análisis del vector de bioimpedancia (*bioelectrical impedance vector analysis,* BIVA) permite la valoración de la composición del organismo y el agua corporal total (ACT) a través de la resistencia que ofrece el organismo al paso de una corriente eléctrica alterna. El ACT estimada por BIVA se correlaciona con la

presión venosa central y ha mostrado su utilidad clínica en el diagnóstico diferencial de pacientes con valores límite de péptidos natriuréticos, proporcionando incluso información pronóstica en morbimortalidad a corto plazo[6]. A este respecto, recientemente Núñez J. et al.[7] han demostrado el valor pronóstico a largo plazo de la evaluación de BIVA previo al alta en términos de mortalidad y reingreso por IC.

Basándonos en los resultados de este trabajo, el objetivo del presente estudio fue confirmar, en una nueva cohorte, el papel pronóstico de la evaluación de la congestión sistémica mediante BIVA en pacientes ingresados por descompensación aguda de IC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizó una cohorte prospectiva de 133 pacientes ingresados en el servicio de cardiología de nuestro centro entre enero y noviembre de 2014, con diagnóstico de IC de novo o descompensación aguda de IC. Se excluyeron los pacientes que fallecieron (n=6) o fueron sometidos a cirugía valvular (n=13) durante el ingreso. También se excluyeron aquellos con enfermedad coronaria significativa pendiente de revascularización quirúrgica (n=5) y los pacientes con diagnósticos diferentes a IC durante el ingreso (n=4). La muestra final incluyó 105 pacientes.

Se registraron antecedentes personales, parámetros electrocardiográficos y analíticos (incluida la fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral, NT-proBNP), y variables ecocardiográficas (considerando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico indicado por el clínico responsable, siguiendo las guías de recomendación actuales[8], incluyendo la administración endovenosa de diuréticos de asa.

El análisis de BIVA se realizó utilizando un modelo CardioEFG®(Akern Srl, Italia) con el paciente en decúbito supino y mediante la aplicación de electrodos en la región dorsal de mano y pie homolateral según indicaciones del fabricante. Se realizaron tres mediciones por paciente, utilizando la media de ellas para el análisis de resultados. El análisis se llevó a cabo tras la estabilización clínica del paciente y previo al alta hospitalaria, con cegamiento de los resultados al médico responsable. Se dividió la muestra en tres grupos preestablecidos según el estado de hidratación determinado por valor de BIVA obtenido; hiperhidratación [hiperH] (>74'3%), normohidratación [normoH] (72'7-74'3%) y deshidratación [desH] (<72'7%)[9].

En el análisis estadístico, las variables contínuas se expresaron como media ± desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes. Las características basales se compararon entre los tres grupos mediante análisis de varianza (ANOVA) o test de Kruskal-Wallis para variables con distribución no normal. En el seguimiento, se consideraron eventos adversos la mortalidad total, los reingresos por IC, y el combinado de ambos. El análisis de supervivencia se realizó por el método de Kaplan-Meier y el modelo de Cox de riesgo proporcional, donde se incluyeron todas las variables con p<0'10 en el análisis univariado. Se consideraron significativos los resultados con valor p<0'05. Se utilizó el software *IBM SPSS Statistics,* versión 22.0 para todo el análisis estadístico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de nuestro centro.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad media de la muestra fue 69'4±13'2 años, y todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico recomendado al alta. En los pacientes con hiperH, se observó peor función renal (creatinina [mg/dL] 1'35±0'08 en hiperH vs. 1'06±0'06 en normoH y 1'04±0'06 en desH; p=0'012), y valores superiores de diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (60'2±7'1 mm en hiperH vs 54'8±6'8 en normoH y 53'7±9'1 en desH, p=0'02), presión sistólica de arteria pulmonar (61'5±10'3 mmHg vs. 48'1±13'9 en normoH y 49'3±14'6 en desH; p=0'005) y vena cava inferior (23'.7±3'9 mm vs. 19'6±5'9 en normoH y 17'6±5'2 en desH; p=0'045) estimadas por ecocardiografía. Por otro lado, se halló mayor prevalencia de mujeres en el grupo desH (65% vs. 32% en normoH y 42% en hiperH). Los grupos fueron comparables en etiología de la IC, tratamiento farmacológico, y en el resto de factores de riesgo cardiovascular, variables analíticas y parámetros ecocardiográficos estudiados.

Tabla 1.
Características generales de los pacientes y eventos en el seguimiento según el valor de bioimpedancia vectorial sistémica.

	Total (n=105)	DesH (n=31)	NormoH (n=50)	HiperH (n=24)	valor p
Factores de riesgo cardiovascular					
Edad (años)	69'4±13'2	65'84±17'1	69'92±11'3	72'9±10'3	0'17
Sexo masculino, n(%)	59(56)	11(35)	34(68)	14(58)	0'02
Hipertensión arterial, n(%)	81(78)	22(71)	39(78)	20(83)	0'45
Diabetes, n(%)	45(44)	12(38)	19(38)	14(58)	0'25

Dislipemia, n(%)	62(60)	15(48)	32(64)	15(63)	0'26
Tabaquismo, n(%)	50(49)	16(51)	25(50)	9(37)	0'43
Hábito enólico, n(%)	12(11)	4(13)	6(12)	2(9)	0'84
Antecedentes de fibrilación auricular, n(%)	48(47)	14(44)	19(38)	15(63)	0'14
Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	18(18)	5(16)	10(20)	3(15)	0'74
Etiología de la insuficiencia cardiaca					
Cardiopatía isquémica, n(%)	28(26)	5(16)	17(34)	6(25)	0'68
Cardiopatía valvular, n(%)	24'5(26)	9(29)	9(18)	8(33)	0'15
Idiopática, n(%)	12(11)	4(13)	6(12)	2(9)	0'24
Cardiopatía Hipertensiva, n(%)	13(12)	4(13)	6(12)	3(15)	0'62
Datos hemodinámicos al ingreso					
Frecuencia cardiaca	82'5±18'3	86'6±19'1	79'4±18'6	83'6±16'1	0'24
Presión arterial sistólica	126'8±19'8	122'72±21	129'8±17'5	128'2±22'9	0'45
Electrocardiograma					
Fibrilación auricular, n(%)	44(43)	12(42)	20(40)	13(55)	0'27
BCRIHH, n (%)	21(20)	7(23)	12(24)	2(9)	0'32
Duración QRS (ms)	113'6±29'6	110'4±25'9	114'1±30'7	119'1±34'8	0'72
Analítica					
Hemoglobina (g/dL)	12'4±1'8	12'5±1'4	12'6±1'7	11'7±2'3	0'27
Creatinina (mg/dL)	1'12±0'4	1'04±0'4	1'07±0'5	1'35±1'2	0'01
Sodio (mEq/L)	135'8±3'7	136'5±3'3	135'1±4'2	136'8±3'2	0'15
Potasio (mEq/L)	4'1±0'5	4'2±0'6	4'1±0'5	3'95±0'5	0'18
NT-proBNP (pg/mL)	4.629'1±3.768	3.442'9±2.689'2	4.363'7±4.786'6	5.414'2±2.717	0'33
Ferritina (ng/mL)	168'3±178'9	197'1±251'1	185'9±168'2	122'1±101	0'45
Ecocardiografía					
Fracción de eyección del VI (%)	39'1±15'9	41'1±16'9	38'7±14'9	37±16'8	0'67
Diámetro telediastólico del VI (mm)	59'7±28'1	53'7±9'1	54'8±6'8	60'2±7'1	0'02
Diámetro telesistólico del VI (mm)	43'9±27'1	38'2±12'4	39'7±8'1	43'8±10'9	0'28
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	51'5±14'3	49'3±14'6	48'1±13'9	61'5±10'3	0.01
Vena cava inferior (mm)	19'4±5'7	17'6±5'2	19'6±5'9	23'7±3'8	0'04
Tratamiento al alta					
Betabloqueantes, n(%)	63(72)	19(65)	29(76)	15(72)	0'59
Furosemida, n(%)	100(98)	31(100)	47(94)	22(92)	0'13
IECAs/ARA-II, n(%)	77(76)	24(80)	35(70)	18(75)	0'24
Antagonistas aldosterona, n(%)	41(40)	13(44)	17(34)	11(45)	0'75
Eventos adversos durante el seguimiento, n(%)					
Reingreso por insuficiencia cardiaca, n(%)	29(27)	11(35)	9(18)	9(37)	0'11
Mortalidad todas causas, n(%)	19(18)	4(13)	7(14)	8(33)	0'09
Evento combinado, n(%)	37(35)	13(42)	13(26)	11(46)	0'16

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.
NT-proBNP: fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral.
VI: ventrículo izquierdo.
IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina.
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.
Comparación de porcentajes por test de Chi-cuadrado, y comparación de medias por ANOVA. Significativo si p<0'05.

Durante un seguimiento medio de 11(1-18) meses, se contabilizaron un total de 37 eventos adversos: 29 reingresos por IC y 19 muertes. Al analizar la incidencia del evento combinado en los tres grupos por el método de Kaplan-Meier, se observó una tendencia hacia mayor tasa de eventos en los pacientes hiperH y desH respecto a los normoH (Figura 1A). Al agrupar los pacientes hiperH-desH respecto a los normoH, se confirmó una mayor incidencia en el seguimiento en el primer grupo (Figura 1B), con un incremento de riesgo independiente de la edad, presencia de fibrilación auricular y cifras de creatinina (análisis por regresión de Cox: grupo desH-hiperH presentó HR 2'6 [1'05-6'44], intervalo de confianza 95%, p=0'039), como variables incluidas en el análisis multivariado.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo son concordantes con los publicados por Núñez J. et al.[7] y reafirmarían el potencial valor clínico y pronóstico de la determinación de BIVA en pacientes con IC, tanto en la monitorización del ACT que permite una mejor orientación de la terapia diurética, como en la estratificación de riesgo al alta.

Los datos de esta cohorte de validación reforzarían también la probable curva en J a nivel pronóstico del estado de hidratación sistémica al alta, de tal forma que tanto la congestión sistémica (valores en rango de hiperH) como la excesiva deplección de fluidos (cifras en rango de desH), incidirían de forma negativa en la evolución clínica. La importancia clínica de esta situación ha sido debatida en la literatura[10,11], y en este contexto, el análisis de BIVA podría contribuir a definir de forma más objetiva y reproducible el estado óptimo de hidratación sistémica.

A este respecto, si tenemos en cuenta la enorme tasa de reingresos hospitalarios que todavía genera la IC en nuestro medio a pesar de la creación de unidades de manejo especializado[12], y considerando la congestión sistémica como eje fisiopatológico central del episodio de descompensación aguda, el uso de una técnica sencilla y disponible como BIVA podría tener su papel en este escenario clínico.

CONCLUSIONES

En la evaluación de la hidratación sistémica mediante BIVA previo al alta en pacientes ingresados por descompensación aguda de IC, los estados de desH e hiperH se asocian a un incremento del riesgo de reingreso por IC y mortalidad total respecto a los pacientes normoH en el seguimiento a largo plazo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

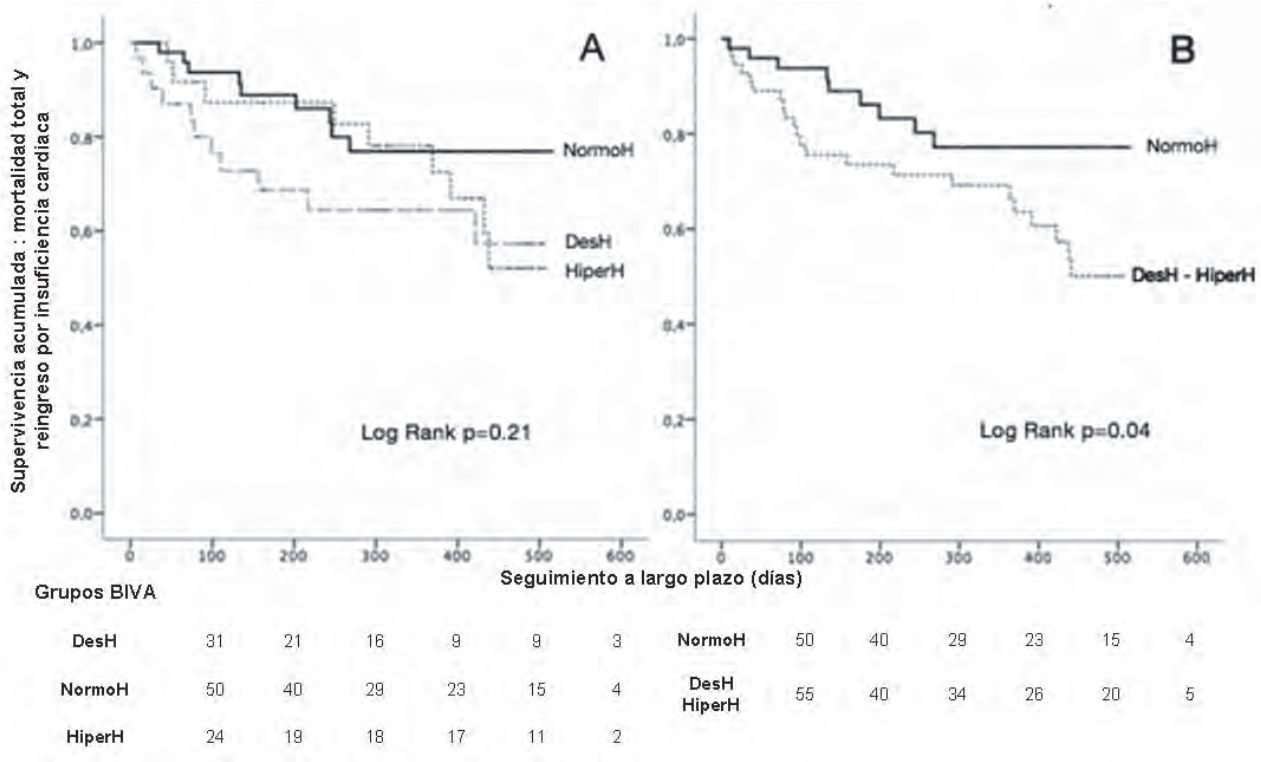


Figura 1. *Supervivencia acumulada según el valor de bioimpedancia vectorial sistémica. Curvas de Kaplan-Meier para la incidencia de evento combinado en el seguimiento: reingreso por insuficiencia cardiaca y mortalidad total.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation 2014;* 129(3): 399-410.
2. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol 2013;* 61: 391-403.
3. Gheorghiade M., Follath F., Ponikowski P., Barsuk J.H., Blair J.E., Cleland J.G. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail 2010;* 12(5): 423-433.
4. Gheorghiade M., Filippatos G., De Luca L., Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med 2006;* 119: S3-S10.
5. Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J., Frioes F., Ferreira S., Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation 2004;* 110(15): 2.168-2.174.
6. Di Somma S., Lalle I., Magrini L., Russo V., Navarin S, Castello L., Avanzi G.C. et al. Additive diagnostic and prognosti.c value of bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) to brain natriuretic peptide 'grey-zone' in patients with acute heart failure in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2014;* 3: 167-220.
7. Nuñez J., Mascarell B., Stubbe H., Ventura S., Bonanad C., Bodí V. et al. Bioelectrical impedance vector analysis and clinical outcomes in patients with acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014 Oct 20.* Epub ahead of print.
8. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol. 2012;* 65: 938. e1-e59.
9. Valle R., Aspromonte N., Milani L. et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev. 2011;* 16: 519-529.
10. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation. 2010;* 122(3): 265-272.
11. Felker G.M., O'Connor C.M. and Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail. 2009;* 2: 56-62.
12. Cerqueiro J.M., González-Franco A., Montero-Pérez-Barquero M., Llácer P., Conde A., Davila M.F. et al. Reducción de ingresos y visitas a Urgencias en pacientes frágiles con insuficiencia cardiaca: resultados del programa asistencias UMIPIC. *Rev Clin Esp. 2015 Aug 21*. doi: 10.1016/j.rce.2015.07.006. [Epub ahead of print].

ARTÍCULO ESPECIAL

DOCUMENTO DE CONSENSO DE LAS SOCIEDADES MÉDICAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA PARA EL MANEJO CLÍNICO PRÁCTICO DE LA DISLIPEMIA.

TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA CADA CATEGORÍA DE RIESGO.

Las modificaciones del estilo de vida constituyen la piedra angular en la promoción de la salud y la reducción del riesgo de ECV		
Nivel de Riesgo Cardiovascular	**Objetivo cLDL***	**Tratamiento**
Riesgo CV Muy alto - Enfermedad CV establecida[a] - Diabetes tipo 1 y LOD[b] - Diabetes tipo 2 más FRCV[c] y/o LOD - Enfermedad renal crónica avanzada (FG < 30ml/min/1,73m2) - Score ≥ 10%	**< 70 mg/dl**	Tratamiento farmacológico intensivo con estatinas[d] Considerar la asociación con ezetimiba en el caso de no alcanzar los objetivos.
Riesgo CV alto - c-LDL ≥190 mg/dl, dislipemia familiar o HTA grave. - Diabetes tipo 1 y/o Tipo 2 sin FRCV ni LOD. - Enfermedad renal crónica moderada (FG < 60ml/min/1,73m^2) -Score ≥5 y < 10%	**< 100 mg/dl**	Empleo de estatinas con la suficiente capacidad hipocolesterolemiante para alcanzar el objetivo. Si no se consigue el objetivo con estatinas, considerar asociar ezetimibe
Riesgo CV moderado - Score ≥1 y < 5%	**< 115 mg/dl**	El beneficio del tratamiento con estatinas es mayor cuanto más alto es el valor de SCORE[e]
Riesgo CV bajo -Score < 1%	**SE[f]**	**SE[f]**

a). Cardiopatía isquémica o ictus isquémicos, enfermedad arterial periférica, placa carotídea.
b). Lesión órgano diana
c). Factor de riesgo cardiovascular.
d). Tratamiento farmacológico intensivo = estatinas que pueden conseguir una reducción >50% del c-LDL (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día).
Hay que tener en cuenta que en los pacientes con mayor edad, insuficiencia renal o la asociación con otros fármacos (macrólidos, fibratos,…) aumenta el riesgo de miopatías.
e). Considerar modificadores de riesgo (factibles desde atención primaria) cómo: índice tobillo-brazo, historia familiar, c-HDL.
f). Sin evidencia

*Si los triglicéridos están por encima de 400 mg/dl es aconsejable guiarse por el colesterol no HDL (cuyos objetivos de control son 30 mg/dl superiores al c-LDL para cada categoría de riesgo). Fórmula: Colesterol no HDL = colesterol total – colesterol HDL.
** Consideraciones especiales a lo anterior:
1.- En caso de pacientes dislipémicos pluripatológicos y/o con expectativa de supervivencia corta, el buen juicio clínico debe guiar las decisiones clínicas. Recordar, no obstante que el control del colesterol frente al de otros FRCV como HTA y DM se obtiene en apenas dos años. Por ello, probablemente sería el último elemento a retirar o desestimar su inicio.
2.- Pacientes hipercolesterolemicos jóvenes, en la práctica debemos ser más exigentes con los objetivos, pese a que su riesgo absoluto sea menor.

EMPLEO DE FÁRMACOS ASOCIADOS A LAS ESTATINAS.

Para lograr objetivos de c-LDL en pacientes de alto y muy alto riesgo:

Considerar asociar preferentemente ezetimibe, a las dosis máximas toleradas de estatinas.

Dislipemia aterogénica o Hiperlipemia familiar combinada (Hipertrigliceridemia y c-HDL bajo):

Considerar asociar fenofibrato a estatinas si tras conseguir el objetivo de c-LDL, persiste hipertrigliceridemia por encima de 204 mg/dl y c-HDL <34 mg/dl.

Alternativa a fenofibrato: omega 3 en caso de intolerancia o de insuficiencia renal.

No asociar gemfibrozilo con estatinas. Los fibratos deben administrarse preferiblemente por la mañana y las estatinas por la noche para reducir el riesgo de miopatía.

Hipercolesterolemia familiar:

Considerar preferentemente la asociación de atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 20/40 mg/día con ezetimibe y/o resinas.

Implementar el diagnostico según **criterios MedPed/OMS:** Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota (MedPed/OMS)**.** (Tabla 1).

OTRAS SITUACIONES A CONSIDERAR

Insuficiencia Renal:

Empleo preferente de estatinas con menor eliminación renal: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina.

Es posible asociar ezetimibe, para conseguir los objetivos de c-LDL.

Rosuvastatina contraindicada con filtrado glomerular estimado <30ml/min/1,73m^2, precaución con filtrado glomerular estimado 30-60 ml/min/1,73 m^2.

Intolerancia a estatinas:

Reducir la dosis de estatina o cambiarla.

Considerar rosuvastatina, pitavastatina o atorvastatina a días alternos.

Si no se alcanzan objetivos considerar terapia combinada.

Si no se tolera ninguna estatina, a pesar de utilizar bajas dosis, emplear ezetimibe y/o resinas.

Interacciones:

Las estatinas con mayor potencial de interacción con otros fármacos son: atorvastatina, lovastatina y simvastatina al depender su metabolismo fundamentalmente del CYP3A4. Por el contrario, al ser metabolismo independiente de ese isoenzima, el riesgo de interacción es menor con fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

La FDA recomienda no sobrepasar la dosis de 20 mg al día de simvastatina cuando se coadministra con amlodipino o amiodarona, y la dosis de 10 mg al día con verapamilo o diltiazem.

El tratamiento con macrólidos, requiere la suspensión temporal de cualquier estatina.

Hipercolesterolemia asociada a hipotiroidismo:

Antes de iniciar tratamiento hipolipemiante resulta prudente la determinación de TSH.

Si existe hipotiroidismo se debe tratar con levotiroxina hasta conseguir una normofunción tiroidea, antes de la

Tabla 1. *Criterios diagnósticos.*

	CRITERIO	PUNTUACION
Historia Familiar	Familiar de 1er grado con EC prematura y/o familiar de 1er grado con cLDL >p95	**1**
	Familiar de 1er grado con xantoma tendinoso y/o >18 años con cLDL >p95	**2**
Historia Clínica	Paciente con EC prematura	**2**
	Paciente con EVP (cerebral o periférica	**1**
Examen Físico	Xantomas tendinosos	**6**
	Arco corneal <45 años	**4**
cLDL (mg/dl)	>330	**8**
	250-329	**5**
	190-249	**3**
	155-189	**1**

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; EVP: enfermedad vascular periférica

Diagnóstico: definitivo >8; probable 6-8; posible 3-5, no diagnóstico <3.

prescripción de estatinas. Recordar que el hipotiroidismo no compensado se asocia a elevaciones de CK.

Hipercolesterolemia asociada a fármacos

Fármacos como amiodarona, ciclosporina, anovulatorios, antirretrovirales, glucocorticoides, diuréticos y algunos antipsicóticos pueden incrementar la colesterolemia.

Hipertrigliceridemia aislada:

La hipertrigliceridemia puede ser causa de pancreatitis a partir de 450 mg/dl. Su valor como factor de riesgo vascular no está claro. No obstante se puede considerar como indicativo de la existencia de fenotipo aterogénico junto con elevación de LDL y descenso de HDL, generalmente como expresión de una resistencia insulínica elevada como manifestación del síndrome metabólico.

Importancia del tratamiento no farmacológico (reducción calórica, abstinencia de alcohol, control de la diabetes mellitus, etc.).

Valorar el ayuno de 12 horas previo a la extracción de la muestra.

La utilización de fibratos y/o omega 3 se puede considerar cuando la trigliceridemia sea >500 mg/dl. Si hay insuficiencia renal ajustar fenofibrato (reducción de dosis del 50% con FG entre 15 y 59. No dar fibratos con <15 ml/min).

SEGUIMIENTO ANALÍTICO:

Antes de empezar el tratamiento se debe hacer una analítica que incluya perfil lipídico (colesterol total, c-LDL y c-HDL), enzimas hepáticas (ALT), CK y TSH.

En el seguimiento, se repetirá la analítica (perfil lipídico y ALT) a los 2-3 meses y posteriormente al menos 1 vez al año. La CK se solicitará si aparecen mialgias o existe un riesgo elevado de miopatía (asociación con fármacos que aumentan el riesgo, dosis intensivas, edad avanzada, insuficiencia renal).

En el caso que en la analítica aparezca:

- ALT >3 veces el límite máximo de la normalidad (descartadas otras causas de elevación como, esteatosis hepática -Sind. Metabólico).
- CK >5 veces el límite máximo de la normalidad (descartadas otras causas de elevación).

• No se iniciará el tratamiento con estatina.

• Si el paciente está en tratamiento se suspenderá la estatina o se reducirá su dosis.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS FIRMANTES DEL DOCUMENTO












BIBLIOGRAFIA

1. *Lancet 2004; 364: 685-696*
2. *Lancet 2005; 366: 1.849-1.861*
3. *NEJM 2005; 352: 1.425-1.435*
4. *Am J Cardiol. 2007; 99: 673-680*
5. *Lancet 2008; 371: 117-125*
6. *Am Heart J. 2008; 156: 826-832*
7. *Lancet 2010; 375: 735-742*
8. *Lancet 2010; 376: 1.670-1.681*
9. *NEJM 2010; 362:1.563-1.574*
10. *NEJM 2010; 363: 692-694*
11. *Lancet 2011; 377: 2.181-2.192*
12. *Ann Pharmacother 2011; 45: 1.230-1.239*
13. *JAMA 2011; 305: 2.556-2.564*
14. *Eur Heart J 2011; 32: 1.769-1.818*
15. *NEJM 2011; 365: 285-287*
16. *Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011; 9: 131-145*
17. *Lancet 2012; 380: 565-571*
18. *Atheroscler 2012; 223: 1-68*
19. *JAMA 2012; 308: 1.024-1.033*
20. *N Engl J Med 2012; 366: 321-329*
21. *Eur Heart J 2013; 34: 1.807-1.817*
22. *Eur Heart J 2013; 34: 1.279-1.291*
23. *Pharmacol Res 2013; 72: 35-44*
24. *Kidney Int 2013; 3(Suppl.): 259-305*
25. *NEJM 2013; 368: 1.800-1.808*
26. *Cleve Clin J Med 2014; 81: 11-19*
27. *NEJM 2014; 370: 1.422-1.431*
28. *Eur Heart J 2015 doi: 10.1093/eurheartj/ehv043*
29. *Am Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, Nov 17, 2014*
30. *U.S. Food and Drug Adm. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm*
31. *NEJM June 3, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1410489*
32. *NEJM June 3, 2015 DOI: 10.1056/NEJMe1507041*

CASOS CLÍNICOS

ANEURISMA VENTRICULAR COMO HALLAZGO INCIDENTAL EN VARÓN JOVEN ASINTOMÁTICO

Payá A.[1], Bonanad C.[1], García Blas S.[1], Santas E.[1], Saurí A.[1],Monteagudo C.[1], Forner M.J.[1], Haba J.[2]

[1] Hospital Clínico Universitario de Valencia.
[2] Clínica Quirón, Valencia.

INTRODUCCIÓN.

En la práctica clínica diaria es habitual encontrar hallazgos incidentales en pruebas realizadas por otros motivos. Esto supone un desafío diagnóstico ya que éstos suelen ser asintomáticos o pasar desapercibidos. Este caso ilustra el proceso diagnóstico de un paciente joven con alteraciones detectadas en un electrocardiograma (ECG) preoperatorio que acabó con el diagnóstico de una enfermedad sistémica severa.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 28 años, de origen colombiano cuyo único antecedente patológico de interés es el de psoriasis cutánea localizada en el codo derecho.

En un ECG rutinario previo a una cirugía de desobstrucción de conducto lacrimal se objetivó una bradicardia sinusal con ondas Q y T negativas en cara inferior (Figura 1a). A raíz de este hallazgo, se inició una valoración cardiológica detallada.

En el Holter-ECG de 24 h. se evidenció la presencia de extrasistolia ventricular de baja densidad y 3 episodios asintomáticos de taquicardia ventricular no sostenida (4 latidos) (Figura 1b). El ecocardiograma mostraba un aneurisma en el ventrículo izquierdo localizado en los segmentos basales de las paredes inferior, posterior y lateral con adelgazamiento y discinesia del miocardio en dichos segmentos (Figura 2). La función sistólica global estaba conservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo 62%) y no se encontraron otros hallazgos patológicos. La resonancia magnética cardíaca (RMC) confirmó la presencia del aneurisma ventricular en la localización descrita y otro en ápex estricto.

Caso Clinico premiado con el Primer Premio en el **XXXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Cardiología,** Valencia, Mayo 2015.
Recibido el 18/10/2015. Aceptado para publicación el 11/11/2015

Correspondencia: Dra. Ana Payá
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17 - 46010 VALENCIA.
ana.paya.ch@gmail.com



Figura 1.
A: ECG basal de 12 derivaciones.
B: Fragmento del registro Holter ECG de 24 h. que muestra una taquicardia ventricular no sostenida.

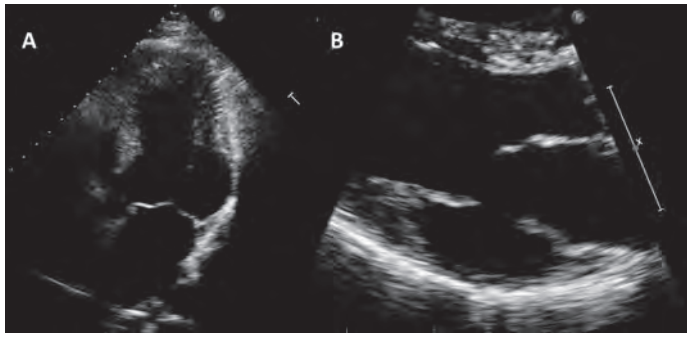


Figura 2. *Ecocardiografía.*
Aneurisma ventricular localizado en los segmentos basales de la pared lateral (apical 4 cámaras, A) y pared posterior (paraesternal eje largo,B)..

Los segmentos afectados mostraban adelgazamiento miocárdico (2 mm de grosor), movimiento discinético, defectos de perfusión de primer paso y realce tardío de gadolinio (Figura 3). No había edema en las secuencias T2. Como hallazgo incidental, se evidenció la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales. El estudio fue completado con una coronariografía que mostraba arterias normales.

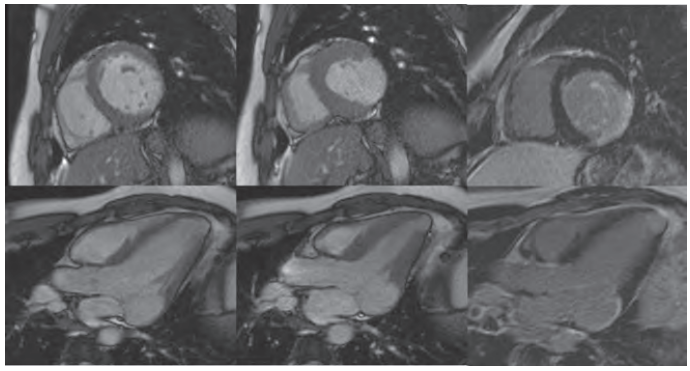


Figura 3. *RMC.*
Imágenes en diástole (izquierda) y sístole (centro) de los planos eje corto (arriba) y 3 cámaras (abajo), que muestran áreas de miocardio adelgazado y acinesia.
Realce tardío de gadolinio transmural en aneurismas lateral y apical (panel derecho).

La enfermedad de Chagas fue excluida tras obtener una serología para Trypanosoma Cruzi negativa. La presencia de aneurismas ventriculares junto con adenopatías intratorácicas sugería el diagnóstico de sarcoidosis. Ante esta sospecha, se ampliaron los estudios incluyendo la determinación de enzima convertidora de la angiotensina en suero, que estaba elevada y un TAC cervico-torácico que mostró la presencia de imágenes nodulares a nivel parotídeo bilateral, cervical, subcarinal, así como adenopatías hiliares derechas junto con nódulos milimétricos subpleurales y cisurales. Hallazgos compatibles con el diagnóstico de sarcoidosis. También se realizó un SPECT con Galio-67 que mostró captación aumentada del trazador en ambas glándulas lacrimales y parótidas, así como submandibular izquierda (Figura 4). Sin embargo, no hubo aumento de la captación a nivel mediastínico.

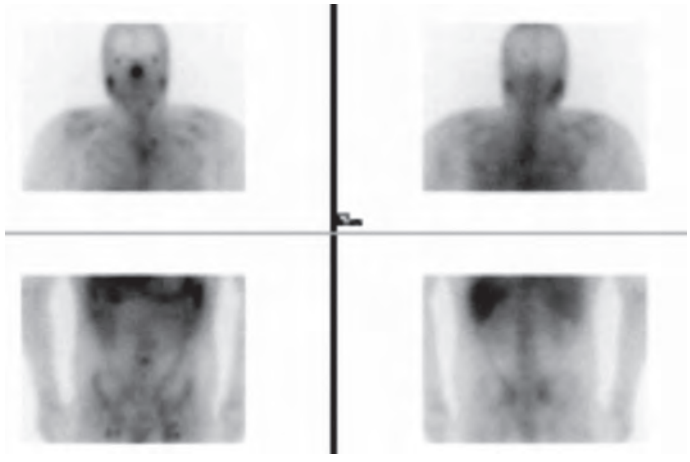


Figura 4. *SPECT con Galio-67.*
Aumento de la captación del radiotrazador en el territorio de las glándulas lacrimales, parótidas y submandibular izquierda.

Finalmente, se llevó a cabo una biopsia por punción de la lesión pápulo-nodular eritematoviolácea del codo que revelaba microscópicamente la presencia de múltiples granulomas de células epiteloides no caseificantes en la dermis reticular rodeados de linfocitos. La tinción histoquímica fue negativa para bácilos ácido-alcohol resistentes. Estos hallazgos histológicos confirmaron el diagnóstico de sarcoidosis.

Se inició corticoterapia a altas dosis con prednisona 1mg/kg. Tras 3 meses de seguimiento, el paciente estaba clínicamente estable y asintomático con mejoría de la lesión cutánea del codo y disminución de las adenopatías cervicales. Se repitió un Holter-ECG de 24 h. en el que no se objetivó ningún episodio de taquicardia ventricular. Seis meses después de tratamiento corticoideo óptimo, se llevará a cabo una estratificación del riesgo arrítmico, así como nuevos estudios con pruebas de imagen.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una patología multiorgánica de etiología desconocida, con una incidencia anual de 11 por 100.000 con una mayor incidencia en mujeres de edad media y en la raza negra[1]. Su patogenia se caracteriza por el acúmulo de linfocitos T y fagocitos mononucleares en granulomas no caseificantes. El diagnóstico es un desafío, dada la heterogeneidad de su presentación. Además, en los estadíos iniciales, la mayoría de casos son clínicamente silentes o paucisintomáticos. Las recomendaciones actuales para el diagnóstico, están basadas en la histología típica y en las características clínicas, pero a la mayoría de éstas les falta especificidad y sensibilidad[2]. La sarcoidosis cutánea puede tener una presentación clínica muy variable y puede imitar clínica y anatomopatológicamente, distintas afecciones cutáneas. Cabe destacar que el estudio histológico "*per se*" no permite el diagnóstico de sarcoidosis, ya que los granulomas sarcoideos no son patognomónicos. El diagnóstico se sustenta en la presencia de un cuadro clínico y radiográfico compatible, junto con la evidencia de granulomas no necrotizantes de células epiteloides, habiendo excluido otras etiologías posibles. En aproximadamente un 20-30% de los casos, la sarcoidosis cutánea precede a la afectación sistémica y un diagnóstico incorrecto puede llevar a una progresión de la enfermedad de la forma cutánea a la sistémica[3]. En nuestro caso, los hallazgos cardíacos fueron la clave para el proceso diagnóstico. Algunas series de autopsias reflejan que la afectación cardíaca varía del 20 al 25%[4]. No obstante, la sarcoidosis cardíaca (SC) clínicamente manifiesta es menos frecuente (3-5% de todos los pacientes) pero tiene un valor pronóstico relevante, siendo responsable del 25% de las muertes por sarcodosis en EEUU (llegando al 85% en Japón, donde la SC es mucho más prevalente). Las manifestaciones más frecuentes de ésta,

incluyen eventos arrítmicos (BAV de tercer grado, taquicardias ventriculares y muerte súbita), miocardiopatías y afectación pericárdica. En este escenario, la presencia de miocardiopatía con FEVI menor de 50% y clínica de insuficiencia cardíaca, implica un peor pronóstico[5]. Las alteraciones segmentarias de la contractilidad o la presencia de aneurismas ventriculares en ausencia de enfermedad coronaria o miocarditis, son hallazgos relativamente específicos que deben hacer sospechar en SC y descartar la existencia de granulomas en otras localizaciones. El diagnóstico de SC, se obtiene fundamentalmente mediante técnicas de imagen, ya que la confirmación histológica con biopsia endomiocárdica no se recomienda de rutina debido al alto riesgo de complicaciones y la baja rentabilidad diagnóstica (sensibilidad del 20-30%)[7]. La existencia de alteraciones ecocardiográficas (normalmente inespecíficas) en un paciente con sarcoidosis extracardíaca conocida, sugiere SC. En las técnicas que utilizan Galio -67, éste se acumula en áreas de inflamación, indicando sarcoidosis activa. Sin embargo, muchas zonas de afectación cardíaca están libres de inflamación y solo presentan fibrogranulomas por lo que no se detectan mediante técnicas de Galio-67, disminuyendo así, la sensibilidad de ésta en comparación con otros radionúclidos como el Talio-201 o el Tecnecio-99. Además, las técnicas de RMC y de PET han sustituido a los estudios con radionúclidos debido a su superioridad diagnóstica. La RMC es capaz de demostrar tanto áreas de actividad como áreas de cicatriz. La inflamación miocárdica aguda se detecta como un aumento de la señal en secuencias T2, representando zonas de edema. El realce tardío de gadolinio permite detectar áreas de fibrosis que suelen ser intramiocárdicas o épicardicas y muestran predilección por los segmentos basales y laterales del ventrículo izquierdo y por los músculos papilares[8;1]. Los hallazgos cardíacos de nuestro paciente eran compatibles con SC no activa, ya que presentaba un miocardio adelgazado sin edema en la RMC y sin captación de Ga-67.

BIBLIOGRAFÍA

1. Houston B.A. and Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. *Clin Med Insights Cardiol. 2014;* Nov 19: 8 (Suppl 1): 31-37.
2. Doughan A.R. and Williams B.R. Cardiac sarcoidosis. *Heart. 2006;* Feb 92 (2): 282-288.
3. Tchernev G., Patterson J.W., Nenoff P., Horn L.C. Sarcoidosis of the skin, a dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;* Feb 24(2): 125-137.
4. Roberts W.C., McAllister H.A. Jr., and Ferrans V.J. Sarcoidosis of the heart: a clinicopathologic study of 35 necropsy etc. *Am J Med.1977*; 63: 86-108.
5. Mantini N., Williams B. Jr., Stewart J., Rubinsztain L., Kacharava A. Cardiac sarcoid: a clinician's review on how to approach the patient with cardiac sarcoid. *Clin Cardiol. 2012;* 35(7): 410-415.
6. Mitsuaki I. and Daisuke T. Isolated Cardiac Sarcoidosis: Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment. *Int J Cardiol. 2014;* Dec 23 (182 C): 132-140.
7. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: Evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J. 1999;* 138: 299-302.
8. Kim J.S., Judson M.A., Donnino R., Gold M., Cooper L.T. Jr., Prystowsky E.N., Prystowsky S. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J. 2009;* 157(1): 9-21.

PEPE BRÚ

*Los cardiólogos de la Comunidad Valenciana sentimos profundamente el fallecimiento de nuestro gran amigo **Pepe Brú**.*

*Su persona está ligada a la **Sociedad Valenciana de Cardiología** de forma indisoluble por múltiples motivos. No se concibe el devenir de la Sociedad sin su orientación y apoyo. Afortunadamente los frutos de su trabajo no terminan hoy sino que nos van acompañar para siempre. Han sido muchos años e innumerables horas de trabajo y convivencia con los miembros de las sucesivas Juntas directivas a los que ha asesorado y orientado.*

*La personalidad de **Pepe** se puede definir por sus cualidades entre las que destacan: generosidad, discreción, eficiencia y empatía.*

Su generosidad no ha tenido límites. Durante todos estos años ha dedicado mucho tiempo fuera del horario laboral para atender a la Sociedad sacrificando en muchas ocasiones a su familia y a sus aficiones.

La discreción ha sido consustancial a su quehacer en la Sociedad. Todas sus valiosas e imprescindibles sugerencias para el correcto funcionamiento de la Sociedad y sus Congresos han sido hechas de forma prudente, haciendo que nadie se sintiera incómodo y todo funcionara de forma óptima.

*Su eficiencia ha sido proverbial. Siempre gestionó la Sociedad con máxima responsabilidad y austeridad con unos resultados que todos conocemos. Los **Congresos de la Sociedad Valenciana** han sido un ejemplo para otras Sociedades Científicas y para otras Sociedades de Cardiología de otras comunidades.*

Ha sido amigo de todos los cardiólogos de la Comunidad Valenciana. Su trato afectuoso y su carácter cordial han hecho imposible no ser amigo de Pepe. Los que hemos tenido la oportunidad de convivir con él durante los periodos de participación en la Junta directiva hemos constatado todos estos aspectos.

*Este reconocimiento que ahora realizamos ha sido la constante durante todos los congresos y las sucesivas renovaciones de las distintas Directivas, que han subrayado, como no podría ser de otra forma, el agradecimiento a **Pepe** por desinteresada colaboración y apoyo.*

Hemos tenido la fortuna de trabajar y convivir con él todos estos años y su sabiduría y bien hacer nos acompañarán siempre.

Junta Directiva de la Sociedad Valenciana de Cardiología.