

Artículo especial

Actualización 2014 en cardiología clínica, cardiología geriátrica e insuficiencia cardiaca y trasplante



Gonzalo Barón-Esquivias^{a,*}, Nicolás Manito^b, Javier López Díaz^c, Antonio Martín Santana^d, José Manuel García Pinilla^e, Juan José Gómez Doblas^e, Manuel Gómez Bueno^f, Vivencio Barrios Alonso^g y José Luis Lambert^h

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^cServicio de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^dServicio de Cardiología, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^hServicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Historia del artículo:

On-line el 7 de marzo de 2015

Palabras clave:

Cardiología clínica
Cardiología geriátrica
Insuficiencia cardiaca
Trasplante cardiaco

Keywords:

Clinical cardiology
Geriatric cardiology
Heart failure
Heart transplantation

RESUMEN

Han sido muchos los trabajos publicados en el último año en las 3 áreas recogidas en este artículo: cardiología clínica, cardiología geriátrica e insuficiencia cardiaca y trasplante. Entre las novedades en cardiología clínica se han incluido aportaciones de grupos españoles en valvulopatía tricúspide y aórtica, novedades en fibrilación auricular, síncope y sobre las características clínicas de los cardiopatas, así como varios trabajos sobre cardiopatías familiares y sobre cardiopatía isquémica crónica. Respecto a la cardiología geriátrica, los estudios más relevantes durante el último año están centrados en insuficiencia cardiaca, estenosis aórtica degenerativa y también datos de fibrilación auricular en la población anciana. En insuficiencia cardiaca y trasplante, las novedades más destacables se centran en la importancia de las unidades multidisciplinarias, así como en los pacientes con función sistólica preservada. También se destacan aportaciones en relación con el déficit de hierro, los nuevos fármacos y los nuevos dispositivos y biomarcadores. Por último se reseñan trabajos centrados en insuficiencia cardiaca aguda y trasplante, como los fármacos inotrópicos y los dispositivos de asistencia ventricular.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update for 2014 on Clinical Cardiology, Geriatric Cardiology, and Heart Failure and Transplantation

ABSTRACT

In the present article, we review publications from the previous year in the following 3 areas: clinical cardiology, geriatric cardiology, and heart failure and transplantation. Among the new developments in clinical cardiology are several contributions from Spanish groups on tricuspid and aortic regurgitation, developments in atrial fibrillation, syncope, and the clinical characteristics of heart disease, as well as various studies on familial heart disease and chronic ischemic heart disease. In geriatric cardiology, the most relevant studies published in 2014 involve heart failure, degenerative aortic stenosis, and data on atrial fibrillation in the geriatric population. In heart failure and transplantation, the most noteworthy developments concern the importance of multidisciplinary units and patients with preserved systolic function. Other notable publications were those related to iron deficiency, new drugs, and new devices and biomarkers. Finally, we review studies on acute heart failure and transplantation, such as inotropic drugs and ventricular assist devices.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Avda. Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, España. Correo electrónico: gbaron@jet.es (G. Barón-Esquivias).

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Valvulopatías

Los resultados de la reparación quirúrgica de la valvulopatía tricúspide se han descrito en un trabajo que incluye 119 casos, de los que el 40% era de etiología orgánica. Se repararon la mayoría de las lesiones mediante anuloplastia de Vega (73%). Los resultados en cuanto mortalidad y complicaciones han sido satisfactorios, y como factores predictivos de muerte o de insuficiencia tricúspide residual aparecen repetidamente la edad y el tiempo de circulación extracorpórea. Este trabajo refleja, como es habitual en otras series, que las indicaciones han sido restrictivas y limitadas a los pacientes más evolucionados o con valvulopatía orgánica. Esta circunstancia ha condicionado que la casuística sea relativamente escasa para el amplio periodo considerado; únicamente se actuó sobre la valvulopatía tricúspide en el 6,4% de los 133 pacientes valvulares intervenidos anualmente en promedio. Además, la alta proporción de pacientes con valvulopatía orgánica o cirugía previa hace que el riesgo de la intervención sea elevado¹.

Varios trabajos sobre implante de válvula aórtica percutánea han visto la luz durante estos meses. Destaca un artículo novedoso sobre los resultados del implante de válvula aórtica percutánea en los pacientes con aorta de porcelana². Presenta los resultados a corto y a largo plazo tras el implante de válvula aórtica percutánea con el Medtronic CoreValve® System en pacientes con aorta de porcelana. Se incluyó a un total de 449 pacientes de 3 centros académicos. La prevalencia de la aorta de porcelana fue del 8%. Teniendo en cuenta la falta de uniformidad en las definiciones empleadas, la aterosclerosis de la aorta se describe en hasta una tercera parte de los octogenarios a los que se practican intervenciones de cirugía cardíaca, y la frecuencia de la aorta de porcelana verdadera es de un 1-5%² (figura).

Forteza et al³ presentan los resultados de la cirugía de preservación valvular en 51 pacientes con válvula aórtica bicúspide y aneurisma de raíz aórtica o aorta ascendente, una de las series más numerosas publicadas. No se consideraron

subsidiarias de reparación las válvulas con calcificación en los 2 velos o con retracción, pérdida de tejido o perforaciones. Al final del seguimiento, no hubo mortalidad y todos los pacientes estaban libres de insuficiencia aórtica > II y de reintervención sobre la válvula aórtica. Los resultados indican que esta técnica quirúrgica es una opción en pacientes seleccionados con válvula aórtica bicúspide y que presenta excelentes resultados a medio plazo³.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular y sus consecuencias son una de las patologías más prevalentes en la cardiología clínica y representa hasta el 21% de los pacientes atendidos en las consultas de cardiología. En este año se han publicado artículos importantes sobre esta patología. El registro FIATE⁴ es un estudio transversal, multicéntrico, en pacientes atendidos en centros de salud de toda España, que incluye 2.070 pacientes con una edad media de 74 años (50,7% mujeres) con fibrilación auricular atendidos habitualmente en atención primaria. Se comprueba que la estrategia de control de frecuencia se decide en 4 de cada 5 pacientes con un elevado uso de la anticoagulación oral (84%), cuyo seguimiento se realizaba principalmente en atención primaria (72%), y solo un 33% presentaba las 3 últimas INR (razón internacional normalizada) dentro de rango terapéutico⁴.

Sobre el diagnóstico de esta patología, Sanmartín et al⁵ realizan un análisis acerca de los posibles beneficios de una campaña de información y diagnóstico de la fibrilación auricular, para lo cual se invitó por carta y a través de carteles y dípticos informativos a personas ≥ 65 años a una visita con una enfermera específicamente entrenada en 3 centros de salud y en el centro de especialidades de un hospital de segundo nivel durante 5 días consecutivos. La población se seleccionó según una historia clínica sin antecedentes de fibrilación o flutter auricular. El programa incluía una breve historia clínica, la toma de presión arterial y examen del pulso radial o humeral durante al menos 15 s. Si la enfermera detectaba alguna irregularidad en el pulso, se hacía un electrocardiograma que se analizaba en el mismo momento por un médico de familia. Tras 1.532 consultas, con una media de edad de $72,5 \pm 6,5$ años, se detectaron 17 nuevos casos de fibrilación auricular (1%). Se concluyó que los beneficios de una campaña de este tipo son difíciles de estimar en cuanto a nivel de educación en salud que aporta, pero detecta pocos casos asintomáticos de fibrilación auricular en población de riesgo en nuestro medio⁵.

Durante este año se han publicado nuevos datos de la prevención de embolias en los pacientes con fibrilación auricular con los nuevos fármacos anticoagulantes orales directos. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48⁶ demuestra como el edoxabán, un nuevo inhibidor del factor Xa que se administra en una sola dosis al día, se incorpora con éxito a este grupo de fármacos. Se trata de un ensayo clínico que incluye 21.105 pacientes seguidos durante 2,8 años, que compara el régimen de 60 mg con el de 30 mg de edoxabán administrados 1 vez al día. Los resultados no fueron inferiores a la warfarina bien manejada, para la prevención del ictus y la embolia sistémica. En comparación con la warfarina, el edoxabán se asoció con una reducción de la hemorragia más constante y relacionada con la dosis y mostró que es una opción terapéutica nueva, eficaz y mas segura en comparación con la terapia estándar con warfarina⁶.

De los fármacos anticoagulantes orales directos ya utilizados en la práctica clínica destacan muchos estudios que confirman los resultados de los ensayos clínicos iniciales, reafirmando el beneficio y la seguridad de su correcta utilización en la prevención de ictus y embolias periféricas en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. También es de reseñar la contraindicación absoluta de usar anticoagulantes orales directos en pacientes con prótesis metálica en posición aórtica o mitral (en los 7 días previos

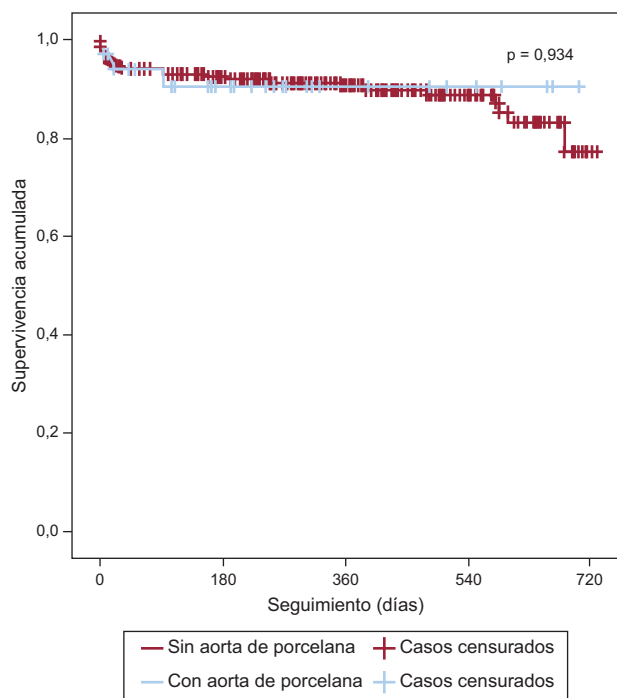


Figura. Estimación de la supervivencia de la población estudiada (n = 449) en función de la presencia o ausencia de aorta de porcelana.

a la aleatorización o en los 3 meses previos) extraída como resultado del estudio RE-ALIGN⁷. Se trata de un ensayo clínico de fase II, en el que se analizó la eficacia y seguridad del dabigatrán en esos 2 tipos de pacientes. Tras la inclusión de 252 pacientes se interrumpió el ensayo de forma prematura, por un exceso de eventos embólicos y hemorrágicos en el grupo de pacientes tratados con dabigatrán. En términos de seguridad, el dabigatrán se asoció con un exceso de riesgo de eventos hemorrágicos. En cuanto a la eficacia en la prevención de fenómenos tromboembólicos hubo una tendencia, no significativa, hacia un aumento del riesgo de eventos embólicos, definidos como un evento combinado compuesto por muerte, ictus, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica o infarto de miocardio, lo que puede explicarse principalmente por un mayor número de eventos cerebrovasculares⁷.

Síncope

En el diagnóstico de los pacientes con síncope se ha extendido la utilización del Holter insertable. A este respecto hay que destacar un registro prospectivo multicéntrico, realizado en España, de pacientes a los que se les implantó un Holter insertable desde 2006 a 2008, que muestra además datos de seguimiento al año del implante del 91% de la población. Se incluyó a 743 pacientes (55,6% varones; edad media, 64,9 años), de los que el 31% tenía cardiopatía y el 24,6% bloqueo de rama. El motivo del implante fue síncope en el 76,4% de los casos. En un tercio de los pacientes se obtuvo un diagnóstico final con el Holter insertable, independientemente de las características basales. El 48% de los pacientes (325) tuvo 414 eventos y, finalmente, se obtuvo el diagnóstico en 230 de ellos (el 70,8% de los pacientes con eventos y el 33,1% con seguimiento). El diagnóstico más frecuente fue el síncope debido a bradiarritmias, sin diferencias entre los pacientes con cardiopatía, bloqueo de rama o corazón sano. Los pacientes con síncope recurrente como motivo de diagnóstico tuvieron más eventos en el seguimiento⁸.

Características clínicas de los pacientes con cardiopatía

Mejía-Lancheros et al⁹ han publicado un subanálisis del estudio PREDIMED, que incluyó a 7.447 sujetos mayores de 55 años si eran varones y mayores de 60 años si eran mujeres, con factores de riesgo cardiovascular. El objetivo del estudio fue analizar si las diferencias socioeconómicas, valoradas a través de la variable sobre nivel educacional, determinaban una prescripción de tratamientos diferente para la diabetes, la hipertensión o la dislipemia. El análisis multivariado no mostró diferencias entre los sujetos con nivel educacional moderado o bajo sobre el tratamiento recibido, lo cual sugiere que el modelo de asistencia sanitaria gratuita universal es efectiva en reducir posibles diferencias relacionadas con el estatus socioeconómico.

Barrios et al¹⁰ analizaron el perfil clínico y el manejo de los pacientes hipertensos atendidos en atención primaria en función de la edad. Para ello se tomaron los datos del estudio PRESCAP 2010. De los 12.961 pacientes incluidos, 440 (3,4%) tenían menos de 45 años, 1.672 (12,9%) entre 45 y 54 años y 10.849 (83,7%) más de 54 años. Conforme aumentaba la edad de los pacientes, lo hacía la presión arterial sistólica y la proporción de pacientes con dislipemia, diabetes mellitus, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular. En cambio, conforme aumentaba la edad de los pacientes disminuían la presión arterial diastólica y la proporción de pacientes con tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. En cuanto al control adecuado de la presión arterial, fue peor conforme aumentaba la edad de los pacientes (el 62,3, el 54,8 y el 44,0%, respectivamente; $p = 0,0001$),

a pesar del mayor uso de terapia combinada (el 43,4, el 49,9 y el 66,4%; $p = 0,0001$). Con respecto a la actitud del médico ante el mal control de la presión arterial, conforme aumentaba la edad de los pacientes el médico modificaba menos el tratamiento antihipertensivo (el 36,3, el 35,1 y el 27,5%; $p = 0,0001$). La conducta más frecuente en todos los casos fue asociar otro fármaco, seguida de aumentar la dosis, y lo menos frecuente fue cambiar el tratamiento farmacológico, sin diferencias significativas según la edad.

Cardiopatías genéticas y familiares

Es difícil seleccionar trabajos en este campo dado el enorme volumen publicado y la importante labor que diferentes grupos españoles están realizando en dicho campo. Villacorta et al¹¹ describen un caso de una paciente que tiene embriones congelados de una fertilización *in vitro* y que desea que se le implanten solo aquellos libres de mutación. El estudio genético muestra que la paciente ha heredado 2 mutaciones en el mismo gen y que cada una proviene de cada uno de sus progenitores. Por tanto, todos sus descendientes tendrán una u otra mutación. En su experiencia, casi la mitad de pacientes portadores y no portadores de la mutación estaban en edad reproductiva y fueron asesorados en temas reproductivos. Por otro lado, la penetrancia de la miocardiopatía hipertrófica es alta. Hay varias limitaciones legales en determinadas profesiones (policía, bombero, piloto, etc.) y en deportes competitivos para los pacientes que desarrollan la enfermedad, por lo que es importante realizar consejo laboral y deportivo a familiares con genotipo positivo antes de que fijen su carrera profesional.

El segundo trabajo¹² es un análisis del coste y utilidad de realizar un estudio genético en pacientes con miocardiopatía hipertrófica en las unidades de los hospitales Son Llàtzer y Puerta de Hierro en el periodo 2008-2012. Se determinaron los costes del estudio genético y los costes derivados del ahorro en términos de consultas y pruebas complementarias, que supondría evitar el seguimiento a los familiares con genotipo negativo. Se objetivó un gasto por familia realmente bajo, 135 euros por cada familia sometida a estudio genético. Además es previsible que las nuevas técnicas de ultrasecuenciación, que permiten analizar más genes a un coste menor, lleven al abaratamiento progresivo e inclinen la balanza hacia un ahorro económico neto. El 24% de la muestra era menor de 30 años y se le pudo orientar acerca de su carrera profesional y su práctica deportiva. Por supuesto, para los familiares con genotipo negativo el beneficio es también significativo. Además de no requerir revisiones «de por vida», saber que no son portadores de la mutación les permitirá desarrollar cualquier tipo de actividad física o laboral y no tener implicaciones a nivel reproductivo.

Enfermedad coronaria crónica

El estudio CLARIFY¹³ es un registro internacional con un seguimiento planeado de 5 años, que se realiza en 41 países en pacientes ambulatorios con enfermedad arterial coronaria estable. Durante 2014 se han publicado los resultados basales del CLARIFY en España comparándolos con los de otros países de Europa occidental. En el ámbito mundial se incluyó a 33.248 pacientes, 14.726 de Europa occidental y 2.257 en España¹³. En España, la media de edad fue de 65 años, algo menor que en otros países occidentales, y la mayoría varones (81%). Respecto al resto de Europa occidental, en la cohorte española se observó una mayor frecuencia de diabetes mellitus (el 34 frente al 25%; $p < 0,0001$), infarto de miocardio (el 64 frente al 60%; $p < 0,0001$) e ictus (el 5 frente al 3%; $p = 0,0007$) y una menor frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria (el 19 frente al 31%;

$p < 0,0001$). Los tratamientos más comunes en la muestra española fueron los hipolipemiantes (96%), el ácido acetilsalicílico (89%) y los bloqueadores beta (74%). Por tanto, los pacientes con enfermedad arterial coronaria españoles son similares a los de los demás países europeos participantes en el registro y parecen ser representativos de la población española con enfermedad arterial coronaria.

CARDIOLOGÍA GERIÁTRICA

En esta área, los estudios más relevantes de 2014 están dedicados a la insuficiencia cardiaca (IC), la estenosis aórtica degenerativa y la fibrilación auricular. Respecto a la IC se ha realizado especial hincapié en la reducción del número de ingresos hospitalarios, principal determinante del gasto sanitario de estos pacientes. Las novedades en estenosis aórtica vienen de la mano del implante de prótesis aórticas transcáteter, y en la fibrilación auricular se centran en la valoración de la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con la warfarina en pacientes ancianos.

La reforma sanitaria de Estados Unidos ha identificado la reducción de las hospitalizaciones por IC como un objetivo prioritario para conseguir un ahorro en los costes de su sistema sanitario. Así ha reducido la financiación de los hospitales que superen unos estándares establecidos. Teniendo en cuenta este importante hecho y debido a que la prevalencia de la IC aumenta con la edad, Bourge et al¹⁴ realizaron un subanálisis de un estudio clásico, el DIG (*Digitalis Investigation Group*), en el que analizaron el papel de la digoxina en la reducción de las hospitalizaciones en pacientes ambulatorios mayores de 65 años con IC y disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección $< 45\%$). En este análisis se demostró que la digoxina reduce las hospitalizaciones por cualquier causa al mes del alta en dichos pacientes (el 5,4 frente al 8,1%; *hazard ratio* [HR] = 0,66; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,51-0,86; $p = 0,002$), con una tasa de mortalidad al mes similar (el 0,7 frente al 1,3%; HR = 0,55; IC95%, 0,27-1,11; $p = 0,096$).

Chaudhry et al¹⁵ realizaron un estudio en el que analizaron los factores de riesgo de hospitalización en pacientes ancianos con IC de nuevo diagnóstico. Observaron la importancia que ciertas condiciones geriátricas tenían a la hora de incrementar el riesgo de hospitalización, que alcanzó los 7,9 ingresos por cada 10 pacientes-año; los factores independientes asociados a hospitalización fueron la diabetes mellitus, clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*, insuficiencia renal, marcha lenta, disfunción sistólica ventricular izquierda, depresión y debilidad muscular. Los autores remarcan la necesidad de valorar estos aspectos en pacientes mayores diagnosticados de IC.

En la cohorte A del estudio PARTNER —*Placement of Aortic Transcatheter Valves*— (el ensayo aleatorizado más importante hasta la fecha, en el que se comparó el implante transcáteter de prótesis aórticas percutáneas con el implante quirúrgico en pacientes con estenosis aórtica degenerativa con alto riesgo quirúrgico) se utilizó la prótesis Edwards Sapien. El *U.S. CoreValve Pivotal Trial*¹⁶ comparó la sustitución valvular aórtica quirúrgica con el implante de prótesis percutánea autoexpandible (CoreValve®), el otro modelo de prótesis más frecuentemente utilizado en nuestro país. El grupo de pacientes que recibió la prótesis transcáteter tuvo menor mortalidad por cualquier causa al año, una reducción de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, hemorragias, insuficiencia renal aguda y fibrilación auricular. Por el contrario tuvieron una tasa superior de complicaciones vasculares, necesidad de marcapasos definitivo y perforación cardiaca que los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

Dvir et al¹⁷ publicaron la que hasta el momento es la serie más amplia de pacientes con bioprótesis aórticas disfuncionantes —40%

por estenosis, 30% por insuficiencia y 30% por doble lesión—, en los que se implantó una prótesis aórtica transcáteter. Se incluyó a 459 pacientes y la mortalidad al mes fue del 7,6%. El 1,7% desarrolló un ictus, mientras que el 93% permanecía en clase funcional I o II de la *New York Heart Association* 1 mes después del implante. Al año de seguimiento, la supervivencia media fue del 83,2%. Los determinantes de mal pronóstico fueron la presencia de estenosis de la bioprótesis previa al implante y el tamaño pequeño de esta. Finalmente, el implante de marcapasos definitivo, circunstancia frecuente tras el implante de prótesis aórticas transcáteter, no incrementó la mortalidad de dichos pacientes ni tampoco las hospitalizaciones, pero sí tuvo un impacto negativo sobre la función ventricular izquierda, según los resultados publicados por Urena et al¹⁸.

En un subanálisis del estudio ROCKET AF centrado en pacientes ≥ 75 años con fibrilación auricular no valvular y 2 o más factores de riesgo de ictus, Halperin et al¹⁹ publicaron que la tasa de ictus y hemorragias mayores fue superior en los pacientes mayores que en los jóvenes y que la eficacia y seguridad del rivaroxabán comparado con la warfarina no era diferente en función de la edad. Se obtuvieron resultados similares en un metanálisis²⁰ de estudios aleatorizados, en los que se compararon los nuevos anticoagulantes orales con la warfarina en pacientes ≥ 75 años. Los nuevos anticoagulantes orales no aumentaron el riesgo de hemorragia y redujeron o fueron similares a la warfarina en la reducción de eventos embólicos.

Finalmente, cabe destacar la publicación de un documento de consenso²¹ con recomendaciones para el implante de desfibriladores en pacientes en fases finales de la vida. Estas guías, realizadas en colaboración entre las Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, la Sociedad Española de Cuidados Paliativos y la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología, son muy útiles en la toma de decisiones en este difícil escenario clínico.

INSUFICIENCIA CARDIACA

La gestión asistencial de la IC avanza hacia nuevas formas organizativas, como programas específicos que se basan en una atención integral y continuada, como las unidades multidisciplinarias de IC. Recientemente se ha publicado un estudio de Comín et al²², que evalúa en 56.742 pacientes la factibilidad y la eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la gestión de pacientes con IC comparado con el manejo estándar. En los 2.083 pacientes controlados en el programa, respecto a los 54.659 pacientes de las otras áreas sanitarias, se observó menor riesgo de muerte (HR = 0,92; IC95%, 0,86-0,97; $p = 0,005$), menor riesgo de reingreso clínicamente relacionado (HR = 0,71; IC95%, 0,66-0,76; $p < 0,001$) y menor riesgo de rehospitalización por IC.

Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada

En esta área no hay novedades positivas, tras los resultados del estudio TOPCAT²³, en el que la adición de espironolactona al tratamiento médico óptimo no redujo de forma significativa el objetivo primario combinado: muerte cardiovascular, parada cardiaca abortada u hospitalización por IC. En un reciente análisis *post hoc* del TOPCAT se observaron marcadas diferencias nacionales en las tasas de eventos. En los países de América (Estados Unidos, Canadá, Brasil y Argentina), el objetivo primario se presentó en el 27,3% con espironolactona frente al 31,3% con placebo (HR = 0,82; IC95%, 0,69-0,98; $p = 0,026$). Sin embargo, en los pacientes procedentes de Rusia y Georgia, el objetivo primario se presentó en un 9,3% con espironolactona frente al 8,4% con

placebo (HR = 1,10; IC95%, 0,79-1,51; p = 0,576). La explicación estaría en que los pacientes incluidos en Rusia y Georgia no cumplirían criterios diagnósticos de IC y fracción de eyección conservada.

Déficit de hierro en la insuficiencia cardiaca

El déficit de hierro es común en la IC y la administración intravenosa de carboximaltosa férrica, de acuerdo con los resultados del estudio FAIR-HF (*Ferinject® Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure*), mejoró los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida. Dado que no había datos a largo plazo con el uso de esta estrategia terapéutica, se diseñó el estudio CONFIRM-HF (*Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure*), que incluyó a 304 pacientes con IC y fracción de eyección reducida y déficit de hierro (ferritina < 100 ng/ml o 100 a 300 ng/ml si la saturación de transferrina < 20%). Tras 52 semanas, el tratamiento con carboximaltosa férrica prolongó significativamente el test de marcha de 6 min (diferencia entre carboximaltosa férrica y placebo: 33 ± 11 m; p = 0,002), los síntomas, la calidad de vida relacionada con la salud y mostró una reducción significativa en el riesgo de hospitalización por IC (HR = 0,39; IC95%, 0,19-0,82; p = 0,009)²⁴.

Nuevos fármacos en insuficiencia cardiaca crónica

Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides han mejorado el pronóstico en la IC y la fracción de eyección reducida, pero su uso está limitado por la hiperpotasemia y por la insuficiencia renal. El BAY 94-8862 es un antagonista de los receptores mineralocorticoides no esteroide muy potente y altamente selectivo. La seguridad y tolerabilidad de esta nueva molécula se ha evaluado en pacientes con IC y fracción de eyección reducida e insuficiencia renal crónica, leve o moderada, en el estudio ARTS²⁵. En este estudio, el uso de BAY 94-8862 se asoció a una menor incidencia de hiperpotasemia (5,3 y 12,7%, respectivamente; p = 0,048), menos empeoramiento de la insuficiencia renal y disminución significativa de los valores de la Nt-proBNP (fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral).

La novedad más importante en la IC y la fracción de eyección reducida ha sido el desarrollo de los ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*). El LCZ696 es el primer fármaco de esta nueva clase terapéutica y está compuesto de 2 fracciones moleculares. Por un lado, un inhibidor de la enzima neprililina, que logra incrementar los péptidos natriuréticos y, por tanto, sus efectos beneficiosos: vasodilatación, natriuresis y bloqueo simpático; por otro, el valsartán, que inhibe los efectos de la angiotensina II.

El PARADIGM-HF²⁶ es un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyó a 8.436 pacientes con IC sintomática y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40%. El objetivo primario del estudio era el combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Se aleatorizó a los pacientes a recibir LCZ696 200 mg/12 h o enalapril 10 mg/12 h, además del tratamiento médico óptimo. Tras un seguimiento medio de 27 meses, el objetivo primario del estudio fue del 21,8% con LCZ696 frente al 26,5% con enalapril (HR = 0,80; IC95%, 0,73-0,87; p < 0,001). En comparación con el enalapril, el LCZ696 mostró una reducción del 16% en la mortalidad total, del 20% en la muerte cardiovascular y del 21% de hospitalización por IC. Los efectos secundarios más frecuentes con LCZ696 fueron la hipotensión y el angioedema no grave; en cambio se redujo la aparición de insuficiencia renal, hiperpotasemia y tos en comparación con enalapril²⁷.

Dispositivos y biomarcadores

Cada vez hay más dispositivos, como el desfibrilador automático implantable y la terapia de resincronización cardiaca, que incorporan funciones de telemonitorización que permiten enviar los datos clínicos registrados a los centros de control. En el estudio IN-TIME²⁸ se evaluó el impacto de la telemonitorización en la mejoría del estado clínico de los pacientes con IC. Se incluyó a 664 pacientes con IC crónica con fracción de eyección < 35%, a los que se había implantado dispositivos que tenían función de telemonitorización y se los comparó con el control estándar. El criterio de valoración principal fue un objetivo clínico combinado y los resultados mostraron que a los 12 meses de seguimiento el 27,2% de los pacientes en el grupo control experimentó empeoramiento clínico de acuerdo con el objetivo compuesto, en comparación con el 18,9% en el grupo de telemonitorización (p = 0,013). Además, los resultados mostraron que la mortalidad al año fue del 8,7% en los pacientes sin telemonitorización y del 3,4% en los que la tenían (p = 0,0004).

Otro campo en el que se habían generado importantes expectativas es el de la estimulación vagal. El estudio NECTAR-HF²⁹ no acaba de corroborar los datos iniciales que mostraban una mejoría del remodelado ventricular en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. En este estudio aleatorizado, la estimulación vagal derecha no mostró cambios significativos en el remodelado ventricular, en la capacidad funcional ni en los biomarcadores. Solo hubo diferencias significativas entre los grupos para criterios de calidad de vida relacionada con la salud.

El uso y aplicación de biomarcadores sigue creciendo en la IC y existen nuevos biomarcadores relacionados con la IC y con la lesión renal. Una novedad importante ha sido el desarrollo de un nuevo modelo para estratificar el riesgo en pacientes con IC: la calculadora BCN bio-HF. Esta herramienta, desarrollada por Lupón et al³⁰, incorpora 3 biomarcadores: NT-proBNP, troponina T cardiaca de alta sensibilidad y ST2 soluble de alta sensibilidad. La calculadora BCN Bio-HF se obtuvo del análisis de 864 pacientes ambulatorios consecutivos y seguidos durante una mediana de 3,4 años (305 muertes) y tras una evaluación inicial de 23 variables incluidas en 8 modelos independientes.

Insuficiencia cardiaca aguda

El uso de inotrópicos en la IC aguda puede conllevar problemas de isquemia miocárdica, arritmias y aumento de la mortalidad. El omecamtiv mecarbil es un nuevo agente inotrópico que activa la ATPasa miocárdica, que mejora la formación los puentes entre actina-miosina y produce un incremento del tiempo de eyección ventricular, de la fuerza de contracción y del volumen sistólico, sin que haya cambios en el consumo miocárdico de oxígeno ni del calcio intracelular. En el estudio ATOMIC-AHF³¹, que incluyó a 613 pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40% e historia de IC sintomática, se compararon 3 dosis ascendentes de omecamtiv mecarbil administradas por vía intravenosa durante 48 h con placebo. El objetivo primario, la mejoría de la disnea a 6, 24 y 48 h, no se alcanzó; no obstante, un análisis más ajustado de la muestra sí mostró una tendencia positiva con las dosis más elevadas. Las dudas respecto al fármaco y al estudio se generaron tras conocer que hubo un mayor número de eventos isquémicos y mayor nivel de troponina I en el grupo de omecamtiv mecarbil, por lo que hay que esperar a los estudios en fase III para confirmar su uso en la IC aguda.

Tras las buenas expectativas creadas por estudio RELAX-AHF (*Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure*) con el uso de serelaxina en la IC aguda, los esfuerzos se han dirigido a conocer mejor sus efectos beneficiosos y, en especial, su acción hemodinámica. Se ha publicado un estudio doble ciego y aleatorizado que

evalúa los efectos hemodinámicos de la serelaxina en 71 pacientes con IC aguda (perfusión intravenosa de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 20 h). Los pacientes tratados con serelaxina mostraron una reducción significativa de la presión capilar pulmonar y de la presión arterial pulmonar, sin cambios en el índice cardiaco. La serelaxina intravenosa fue segura y mejoró los parámetros de función renal y los valores de Nt-proBNP³².

Finalmente, otra familia de fármacos para la IC son los activadores de la guanilato ciclasa soluble, que juega un papel clave en los mecanismos de acción del óxido nítrico, ya que su activación induce la producción de guanosina monofosfato-cíclico, lo que genera esencialmente vasodilatación. En el estudio LEPHT³³, el riociguat, un nuevo activador de la guanilato ciclasa soluble, mostró discretos cambios en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a disfunción ventricular izquierda. Actualmente se evalúa el BAY 1021189, otro activador de la guanilato ciclasa soluble, en 2 estudios en fase II para pacientes con IC con fracción de eyección reducida y conservada.

Insuficiencia cardíaca avanzada y trasplante cardíaco

El uso paliativo con inotropos intravenosos en pacientes con IC avanzada está muy extendido clínicamente, aunque no haya grandes evidencias publicadas. El estudio LevoRep³⁴ ha evaluado el uso de levosimendán en este perfil de pacientes. Este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a 120 pacientes con IC avanzada que recibieron quincenalmente 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de levosimendán durante 6 h cada 15 días (4 ciclos en total). El estudio no mostró mejoría significativa en la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud, los principales componentes del objetivo primario. El levosimendán fue seguro y se asoció a una menor tasa de mortalidad cardíaca, indicación de trasplante cardíaco o presencia de IC aguda³⁴. Actualmente se espera la presentación de resultados del estudio español LION-HEART, que evalúa una pauta similar en el mismo perfil de pacientes.

Sigue el aumento exponencial en las implantaciones de asistencias ventriculares mecánicas con bombas de flujo continuo. Los buenos resultados que aportan las nuevas asistencias ventriculares mecánicas de flujo continuo de tercera generación (HeartWare HVAD[®]) están aumentando las indicaciones y, en especial, la terapia definitiva o de destino. El último informe anual de la INTERMACS³⁵ resume los primeros 8 años de inclusión de pacientes con más de 10.000 implantes de asistencias ventriculares mecánicas; la supervivencia actuarial siguen siendo del 80% a 1 año y del 70% a los 2 años.

En el trasplante cardíaco, la presencia del rechazo celular es una de las principales causas de morbimortalidad. En la actualidad se siguen usando medios invasivos para su diagnóstico como la biopsia endomiocárdica. Un estudio³⁶ reciente muestra que el uso de microARN serviría como biomarcador no invasivo del rechazo celular. Tras incluir 113 receptores de trasplante cardíaco se observaron 4 miARN con expresión serológica diferencial (miR-10a, miR-31, miR-92a y miR-155) que presentaban una sólida correlación con su expresión tisular en el rechazo celular. En el análisis ROC, miR-10a (AUC [área bajo la curva] = 0,976), miR-31 (AUC = 0,932), miR-92a (AUC = 0,989) y miR-155 (AUC = 0,998) mostraron significación ($p < 0,0001$) para todas las comparaciones. Este estudio apoya los buenos resultados previos con técnicas no invasivas moleculares del rechazo celular en el trasplante cardíaco

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Capitán J, Gómez-Doblas JJ, Fernández-López L, López-Salguero R, Ruiz M, Leruite I, et al. Cirugía de la regurgitación tricuspídea grave: resultados a corto y largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:629-35.
- Pascual I, Avanzas P, Muñoz-García AJ, López-Otero D, Jimenez-Navarro MF, Cid-Alvarez B, et al. Implante percutáneo de la válvula autoexpandible Core-Valve[®] en pacientes con estenosis aórtica grave y aorta de porcelana: seguimiento a medio plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:775-81.
- Forteza A, Vera F, Centeno J, López-Gude MJ, Pérez-de la Sota E, Sánchez V, et al. Preservación de la válvula aórtica bicúspide asociada a aneurismas de la raíz de aorta y aorta ascendente. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:644-8.
- Lobos-Bejarano JM, Castillo-Rodríguez JM, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE Med Clin (Barc). 2013;141:279-86.
- Sanmartín M, Fraguera F, Martín-Santos A, Moix P, García-Ruiz A, Vazquez-Caamaño M, et al. Una campaña de información y diagnóstico de la fibrilación auricular: la «Semana del Pulso». *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:34-8.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al; REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-14.
- Lacunza-Ruiz FJ, Moya-Mitjans A, Martínez-Alday J, Barón-Esquivias G, Ruiz-Granell R, Rivas-Gándara N, et al. Implantable loop recorder allows an etiologic diagnosis in one-third of patients. Results of the Spanish reveal registry. *Circ J.* 2013;77:2535-41.
- Mejía-Lancheros C, Estruch R, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Corella D, Gómez-Gracia E, et al; investigadores del estudio PREDIMED. Nivel socioeconómico y desigualdades de salud en la prevención cardiovascular de la población española de edad avanzada. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:803-11.
- Barrios V, Escobar C, Calderón A, Alonso Moreno FJ, Pallarés V, Galgo A; Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y los investigadores del Estudio PRESCAP 2010. Perfil clínico y grado de control de la presión arterial de la población hipertensa asistida en atención primaria en España: ¿hay diferencias entre la población joven y la más mayor? *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:824-5.
- Villacorta E, Zatarain-Nicolás E, Fernández-Pena L, Pérez-Milán F, Sánchez PL, Fernández-Avilés F. Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrofica de una mujer que desea ser madre. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:148-50.
- Cobo-Marcos M, Cuenca S, Gámez Martínez JM, Bornstein B, Ripoll Vera T, García-Pavía P. Utilidad del análisis genético de la miocardiopatía hipertrofica en la práctica real. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:746-7.
- Zamorano JL, García-Moll X, Ferrari R, Greenlaw R. Características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad coronaria estable: resultados del registro CLARIFY en España. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:538-44.
- Bourge RC, Fleg JL, Fonarow GC, Cleland JG, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure. *Am J Med.* 2013;126:701-8.
- Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:635-42.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370:1790-8.
- Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA.* 2014;312:162-70.
- Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation.* 2014;129:1233-43.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130:138-46.
- Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:857-64.
- Datino T, Rexach L, Vidán MT, Alonso A, Gándara Á, Ruiz-García J, et al. Guidelines on the management of implantable cardioverter defibrillators at the end of life. *Rev Clin Esp.* 2014;214:31-7.
- Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clérries M, Bustins M, Mendoza L, et al; working group of the Integrated Program for Heart Failure Management of the Barcelona Litoral Mar Integrated Health Care Area, Spain. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardíaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:283-93.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al; TOPCAT investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92.

24. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comín-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2014. pii: ehu385.
25. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013;34:2453–63.
26. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1062–73.
27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
28. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:583–90.
29. Zannad F, de Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2014. pii: ehu345.
30. Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One*. 2014;9:e85466.
31. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, et al. on behalf of the ATOMIC-AHF investigators. ATOMIC-AHF: Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: Results from ATOMIC-AHF [citado 6 Sep 2013]. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/Search-Results?presentation=C365PRESENTATION90685&doc=report>.
32. Ponikowski P, Mitrovic V, Ruda M, Fernández A, Voors AA, Vishnevsky A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:431–41.
33. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al; Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128:502–11.
34. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:898–906.
35. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:555–64.
36. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S, et al. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur Heart J*. 2014;35:3194–202.