

de la SA se haya visto limitado por las tasas relativamente altas de mortalidad del procedimiento y periprocedimiento (5% y 16%, respectivamente)⁵, y porque el momento más adecuado para obtener el máximo beneficio con esta técnica es incierto. Por ello, aunque alguna serie propone su realización en fases precoces de la enfermedad, en la mayoría de los países con acceso a medicamentos de elevado coste económico y trasplante pulmonar se realiza en fases tardías, cuando el tratamiento médico fracasa o como último recurso antes del trasplante. No obstante, realizada en fases terminales de la enfermedad la mortalidad es alta, por lo que se recomienda evitar realizarla como rescate en dichas situaciones^{4,5}. En nuestra serie, la SA se indicó en fases avanzadas de la enfermedad ante el fracaso del tratamiento médico, pero no como procedimiento de rescate en pacientes en situación terminal. Posiblemente se aguró la indicación en la paciente que falleció a la semana de la SA, ya que precisó ultrafiltración e inotrópicos para poder realizar la SA. Ningún paciente falleció como consecuencia del procedimiento. La supervivencia a 30 días en nuestra serie es del 90%. A medio plazo está en la línea de lo publicado: 75% a 6 meses y 57% al año^{1,4,5} en relación con progresión de la enfermedad.

En nuestra experiencia, la SA en pacientes bajo tratamiento médico optimizado para la HAP, realizada de manera electiva ante el fracaso de este, es una opción terapéutica que se asocia a una baja morbilidad periprocedimiento y que es efectiva en cuanto a proporcionar una mejoría funcional en la mayoría de los pacientes con HAP grave con insuficiencia cardiaca derecha refractaria o en situación de bajo gasto, ya sea como puente al trasplante pulmonar o como coadyuvante al tratamiento médico.

Maitte Velázquez Martín^{a,*}, Agustín Albarrán González-Trevilla^a, Carmen Jiménez López-Guarch^b, Julio García Tejada^a, Roberto Martín Asenjo^b y Pilar Escribano Subías^b

^aUnidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mariateresa.velazquez@salud.madrid.org (M. Velázquez Martín).

On-line el 28 de noviembre de 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
2. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304.
3. Stümper O, Gewillig M, Vettukattil J, Budts W, Chessa M, Chaudhari M. Modified technique of stent fenestration of the atrial septum. *Heart*. 2003;89:1227-30.
4. Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, Richmond ME, Kerstein D, Krishnan U. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:376-80.
5. Kuhn BT, Javed U, Armstrong EJ, Singh GD, Smith TW, Whitcomb CJ. Balloon dilation atrial septostomy for advanced pulmonary hypertension in patients on prostanoid therapy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:1066-72.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.09.011>

El factor de diferenciación de crecimiento 15, un nuevo marcador pronóstico en la miocardiopatía diabética



Growth Differentiation Factor 15, a New Prognostic Marker in Diabetic Cardiomyopathy

Sr. Editor:

Las diferentes guías y consensos clínicos recomiendan un abordaje multifactorial de la diabetes mellitus, actuando sobre la glucemia y el resto de los factores de riesgo asociados para obtener el mayor beneficio posible en la reducción de la mortalidad y la morbilidad macrovascular y microvascular¹. La miocardiopatía diabética (MDBT) es una afección que cursa fundamentalmente de manera asintomática en sus estadios iniciales². El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15, *growth differentiation factor 15*) es una citocina secretada por los macrófagos y los cardiomiocitos en respuesta al estrés oxidativo y la inflamación³.

Nuestro grupo ha descrito recientemente la utilidad del GDF-15 para el diagnóstico de MDBT como herramienta de cribado en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 asintomáticos⁴. En este estudio, con la finalidad de caracterizar el valor pronóstico del GDF-15 a 1 año en la cohorte de pacientes con MDBT, nos planteamos como objetivo primario evaluar si los valores de este biomarcador se relacionan con el suceso combinado de insuficiencia cardiaca y/o angina, ambas con ingreso hospitalario.

Los detalles del estudio ya se han descrito en otra publicación⁴. Brevemente, en el estudio se incluyeron de forma prospectiva 213 sujetos asintomáticos con diabetes mellitus tipo 2. La MDBT se definió, según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología y

la Asociación Europea de Diabetes, como la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (Doppler tisular con una relación E/E' ≥ 15) en ausencia de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica coronaria u otra cardiopatía estructural⁵. Para el presente análisis, estudiamos la evolución a 365 días de los 45 sujetos que presentaron MDBT y su relación con la concentración de GDF-15.

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar para una distribución normal o como mediana [rango intercuartílico] en caso de distribución no normal, y las variables categóricas se expresan como n (porcentaje). Para comparar variables cuantitativas se utilizaron el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney, y para determinar la asociación entre variables cualitativas se emplearon el test de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher. El análisis de supervivencia se realizó mediante regresión de Cox, introduciendo en el modelo aquellas variables que en el análisis univariable tenían un valor $p < 0,2$. El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Las características de la población de estudio se recogen en la tabla. El objetivo primario se presentó en 12 sujetos (26,7%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales (edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipercolesterolemia y tabaquismo), los tratamientos ni los datos analíticos entre ambos grupos. Las concentraciones de GDF-15 fueron más altas en los pacientes con MDBT que presentaron el suceso combinado (6.458,9 [5.359,7-8.681,9] frente a 4.706 [3.719-6.463] pg/ml, $p=0,007$) (figura). El tiempo transcurrido para el desarrollo del suceso combinado fue de 162 ± 89 días. El análisis de supervivencia de Cox mostró, tras ajustar por otras covariables (tratamiento con insulina, mediana de GDF-15 y

Tabla

Clasificación de los sujetos con miocardiopatía diabética en función de la aparición de sucesos

	Con sucesos (n = 12)	Sin sucesos (n = 33)	p
Edad, años	61,3 ± 5,7	61,5 ± 6,1	0,93
Sexo masculino, n (%)	7 (58,3)	22 (66,7)	0,73
FEVI (%)	56,4 ± 4,9	59,3 ± 4,7	0,08
Factores de riesgo cardiovascular			
Tabaquismo, n (%)	4 (33,3)	15 (45,5)	0,47
Hipercolesterolemia, n (%)	7 (58,3)	16 (48,5)	0,56
Tratamientos			
IECA/ARA-II, n (%)	10 (83,3)	24 (72,7)	0,69
Estatinas, n (%)	7 (58,3)	16 (48,5)	0,56
Antidiabéticos orales, n (%)	9 (75)	24 (72,7)	0,24
Insulina, n (%)	4 (33,3)	19 (57,6)	0,15
Analítica			
HbA _{1c} (%)	6,4 [6,3-7,2]	7 [6,4-7,2]	0,29
Colesterol total (mg/dl)	173,5 [152-197,5]	165 [143-203]	0,97
Triglicéridos (mg/dl)	145 [68-223,2]	131 [104,5-169]	0,67
Apolipoproteína B (mg/dl)	92 [79,5-110,2]	93 [71-106,5]	0,85
BNP (pg/ml)	482,8 [449-488,8]	459,7 [431,1-530,5]	0,67

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; MDBT: miocardiopatía diabética.

fracción de eyección del ventrículo izquierdo), que las variables mediana de GDF-15 (*hazard ratio* = 4,96; intervalo de confianza del 95%, 1,24-19,77; *p* = 0,023) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (*hazard ratio* = 0,83; intervalo de confianza del 95%, 0,7-0,98; *p* = 0,031) eran predictoras independientes del objetivo combinado. La capacidad discriminativa del modelo, determinada mediante el estadístico C, fue de 0,826.

La originalidad de nuestro estudio radica en demostrar por primera vez que los valores elevados de GDF-15 se asocian con un peor pronóstico a 365 días en los sujetos con MDBT. La hiperglucemia induce la activación de las vías de señalización mediadas por especies reactivas del oxígeno, conduciendo al desarrollo de hipertrofia miocárdica y fibrosis con rigidez ventricular y disfunción de las cavidades². Estudios experimentales han demostrado que la expresión de GDF-15 aumenta significativamente en el corazón después de varias formas de estrés, incluyendo la sobrecarga de presión⁶. El hecho de que el GDF-15

sea producido por otros varios tipos de células, además de los cardiomiocitos (células endoteliales, adipocitos y macrófagos), indica que es probable que este biomarcador integre la información de diferentes vías de la enfermedad, suministrando el conocimiento fisiopatológico necesario en los pacientes con MDBT⁴.

Nuestro estudio tiene la limitación principal del escaso tamaño muestral y el pequeño número de sucesos combinados, por lo que debe considerarse generador de hipótesis. Concluimos que, en los pacientes con MDBT, los valores elevados de GDF-15 se asocian con peor pronóstico a 1 año. Se necesitan estudios aleatorizados con mayor tamaño muestral que añadan más información en relación al valor de este biomarcador en la predicción de sucesos.

Alberto Domínguez-Rodríguez^{a,b,*}, Pablo Avanzas^c,
Julia González-González^a, Carima Belleyo-Belkasem^a
y Pedro Abreu-González^d

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife, España

^bFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, La Orotava, Sta. Cruz de Tenerife, España

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

^dDepartamento de Ciencias Médicas Básicas (Unidad de Fisiología), Universidad de La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: adrvdg@hotmail.com

(A. Domínguez-Rodríguez).

On-line el 11 de diciembre de 2015

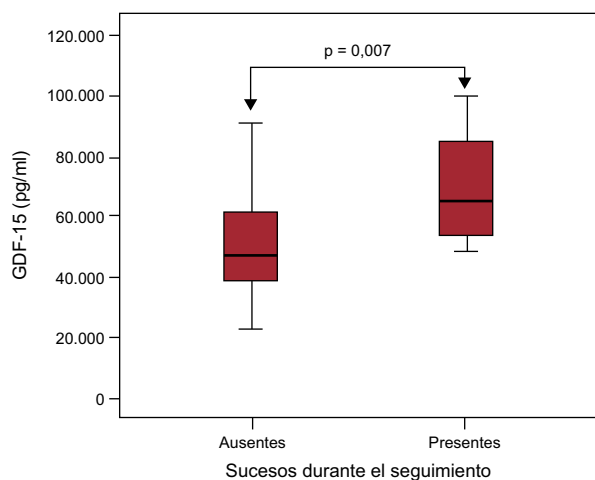


Figura. Concentraciones de GDF-15 en función de la presencia o ausencia de sucesos combinados durante el seguimiento a 365 días. GDF: *growth differentiation factor*.

BIBLIOGRAFÍA

- de la Hera JM, García Ruiz JM, Delgado E. Diabetes y cribado de enfermedad coronaria: ¿dónde centramos el esfuerzo? Rev Esp Cardiol. 2015;68:830-3.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en

colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. Rev Esp Cardiol. 2014;67: 136.e1-e56.

3. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:11514-9.
4. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2014;114:890-4.
5. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the

diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:2539-50.

6. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. Circ Res. 2006;98:342-50.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.09.013>

Manejo actual de la hiperlipemia en pacientes dados de alta con el diagnóstico de síndrome coronario agudo



Current Management of Hyperlipidemia in Patients Discharged With a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome

Sr. Editor:

Las actuales guías europeas¹ y americanas² para el manejo de la hiperlipemia coinciden en un tratamiento intensivo del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo³ (SCA). Sin embargo, difieren en el tratamiento durante el seguimiento tras el alta. Mientras que las primeras consideran como objetivo terapéutico alcanzar unas cifras de cLDL < 70 mg/dl o una reducción de este > 50%, las guías americanas proponen, basándose en la eficacia mostrada en ensayos clínicos⁴, el tratamiento con estatinas clasificadas según la potencia en el porcentaje teórico de reducción del cLDL. Así, se clasifican en tres categorías: alta (reducción del cLDL > 50%), moderada (reducción del 30-50%) y baja potencia (reducción < 30%). Los pacientes con SCA menores de 75 años serían subsidiarios de tratamiento con estatinas de alta potencia, mientras que los mayores de esa edad lo serían de estatinas de moderada potencia. Por otro lado, las guías prestan poca atención al manejo de la dislipemia aterogénica (DA), caracterizada por la asociación de cifras bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos elevados con o sin incremento del cLDL. La DA representa la principal causa de riesgo cardiovascular residual elevado tras la consecución de los objetivos de cLDL con estatinas⁵, y está escasamente estudiada en los pacientes con SCA. Nuestro objetivo fue evaluar el grado de cumplimiento de las recomendaciones actuales en el tratamiento hipolipemiente al alta en pacientes con el diagnóstico de SCA, así como evaluar la prevalencia de DA, las variables asociadas a esta y su influencia en la evolución clínica tras el alta en dichos pacientes.

Analizamos de manera retrospectiva 856 pacientes dados de alta consecutivamente con el diagnóstico de SCA: 506 (59,1%) con elevación del segmento ST y 350 (40,9%) sin elevación del segmento ST y con algún signo objetivo de isquemia miocárdica (alteraciones dinámicas del segmento ST, elevación de la troponina o presencia de lesión coronaria identificada como causante de la

clínica). Definimos DA como unas cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres, junto con triglicéridos \geq 150 mg/dl. Analizamos las variables basales, el perfil lipídico durante el ingreso hospitalario y tras el alta (mediana: 3 meses), y los sucesos cardiovasculares, ictus e infarto, durante un seguimiento clínico de 12 meses.

En 830 pacientes (97%) se indicó tratamiento con estatinas (10 pacientes en combinación con ezetimiba y 18 en combinación con fenofibrato), en tres pacientes (0,4%) ezetimiba y en dos (0,2%) fenofibrato. Veintiún pacientes (2,5%) no recibieron ningún tratamiento hipolipemiente. Entre los 830 pacientes tratados con estatinas, en 570 (68,7%) estas fueron de alta potencia (atorvastatina de 80 mg en el 77% y rosuvastatina de 20 mg en el 23%), en 247 (29,8%) fueron de potencia moderada y en 13 (1,6%) fueron de baja potencia.

El porcentaje de pacientes mayores de 75 años tratados con estatinas de alta potencia fue del 65,2%, mientras que en los menores de 75 años fue del 69%. La utilización de estatinas de alta potencia se asoció a una mayor reducción del cLDL tras el alta y un mayor porcentaje de consecución de los objetivos terapéuticos. La incidencia de infarto e ictus durante el seguimiento fue más alta en los pacientes tratados con estatinas de baja potencia (tabla 1).

En un análisis multivariante, las únicas variables relacionadas de manera independiente con la incidencia de infarto o ictus fueron la diabetes (*odds ratio* = 2,3; *p* = 0,006) y la utilización de estatinas de baja potencia con respecto a las de alta potencia (*odds ratio* = 7,0; *p* = 0,002). La consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL no se asoció con la incidencia de estos sucesos durante el seguimiento.

Cumplían criterios de DA 228 pacientes (26,5%), que tenían menor edad ($61,1 \pm 11,4$ frente a $65,8 \pm 12,9$ años; *p* < 0,001), mayor prevalencia de consumo de tabaco (43,9% frente a 36,0%; *p* = 0,036) y de diabetes (39,9% frente a 25,4%; *p* < 0,001), mayor índice de masa corporal ($29,5 \pm 4,3$ frente a $28,4 \pm 4,6$ kg/m²; *p* = 0,004) y una más alta puntuación de riesgo isquémico según la escala del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE: $150,3 \pm 34,3$ frente a $139,2 \pm 35,5$; *p* < 0,001) (tabla 2). A pesar de lograr los objetivos terapéuticos en el control del cLDL durante el seguimiento en un alto porcentaje de pacientes en ambos grupos, la DA persistía en el 46,9%. Los pacientes con DA presentaron una mayor incidencia de ictus e infarto.

Nuestro estudio pone de manifiesto la falta de cumplimiento con los objetivos terapéuticos y las recomendaciones actuales de

Tabla 1

Características basales de los pacientes, perfil lipídico al ingreso, sucesos y perfil lipídico tras el alta según la potencia de la estatina prescrita al alta

	Alta potencia (n = 570)	Moderada potencia (n = 247)	Baja potencia (n = 13)	p
cLDL basal ^a	99,6 [76,2 a 123,6]	93,5 [72,7 a 117,2]	71 [63,4 a 121]	0,047
Aumento cHDL (%) ^a	5,1 [-9,7 a 22,5]	11,1 [-7,0 a 29,3]	12,0 [-2,0 a 25,8]	0,022
Reducción TG (%) ^a	13,6 [-15,2 a 33,3]	11,0 [-15 a 34]	-5 [-15,3 a 2,8]	0,108
Reducción cLDL (%) ^a	27,9 [5,9 a 44,5]	17,2 [-1,2 a 38,3]	-1 [-15,5 a 22,6]	0,001
Consecución objetivo cLDL ^b	287 (50,4%)	94 (38,1%)	2 (15,4%)	0,002
Infarto	24 (4,2%)	11 (4,5%)	2 (15,4%)	0,165
Ictus	10 (1,8%)	3 (1,2%)	2 (15,4%)	0,025

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

^a Mediana [percentil 25 a percentil 75].

^b Mediana < 70 mg/dl o reducción > 50% del cLDL basal.