

decidió retirar el catéter, sin resolución inicial del coágulo; sin embargo, finalmente se observó su desaparición 2 semanas después.

La persistencia de la vena cava superior izquierda es una variable anatómica relativamente frecuente del drenaje venoso central (el 1% de la población general). A menudo se observa durante la colocación de catéteres centrales o durante la realización de técnicas de imagen¹. La colocación de catéteres por esta vía no está contraindicada, e incluso se ha descrito la colocación de electrodos de marcapasos mediante este acceso². Sin embargo, tanto en la colocación de catéteres centrales como en la inserción de electrodos de marcapasos, debe prestarse atención a las proyecciones radiográficas de control para excluir trayectos anómalos, y el ecocardiograma es útil para aclarar la posición del catéter respecto a las estructuras cardíacas en casos seleccionados³.

No hemos encontrado en la literatura otros casos de trombosis de catéter en vena cava superior izquierda, por lo que para decidir qué actitud seguir, se consideraron las pautas generales respecto al tratamiento de las trombosis venosas profundas, que incluyen retirada del catéter, anticoagulación o fibrinólisis⁴ y, ocasionalmente, trombolectomía por aspiración⁵ o cirugía para retirar el coágulo⁶. Respecto a la fibrinólisis y la retirada del catéter, diversos trabajos plantean la posibilidad teórica de que dichas maniobras puedan facilitar la liberación de fragmentos de material trombótico, si bien los resultados de las series muestran que la retirada del catéter puede realizarse con seguridad⁴. En nuestro caso, dadas la buena tolerancia clínica y la gran cantidad de material trombótico, se prescindió inicialmente de manipular el catéter aunque, ante la ausencia de mejoría inicial, finalmente se procedió a retirarlo, lo que transcurrió sin complicaciones y permitió la resolución del cuadro.

Antonio J. Romero-Puche^{a,*}, Roberto Castro-Arias^a, Gustavo Vera^a, Alfonso Wilchez^b y Antonio Castilla^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: antoniojoserp@hotmail.com

(A.J. Romero-Puche).

On-line el 12 de agosto de 2011

BIBLIOGRAFÍA

- Carrillo-Esper R, Contreras-Domínguez V, Salmerón-Nájera P, Carvajal-Ramos R, Hernández-Aguilar C, Juárez-Urbe A. Vena cava superior izquierda persistente. Localización infrecuente del catéter venoso central. *Cir Cir*. 2003;71:319-23.
- Matamala-Adell M, Vallejo-Gil JM, Ballester-Cuenca C. Implante de marcapasos vía cava superior izquierda persistente. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:440.
- Feltes-Guzmán GI, Vivas-Balcones D, Pérez de Isla L, Zamorano-Gómez JL. Malposición de catéter de marcapasos durante 9 años. Rol del ecocardiograma. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:250.
- Rooden CJ, Tesselaar ME, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters—a review. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2409-19.
- Yeo KK, Davenport J, Raff G, Laird JR. Life-threatening coronary sinus thrombosis following catheter ablation: case report and review of literature. *Cardiovasc Revasc Med*. 2010;11:262.e1-5.
- Cardim N, Toste J, Carvalho V, Nunes I, Ferreira D, Carmelo V, et al. Playing games with a thrombus: a dangerous match. Paradoxical embolism from a huge central venous catheter thrombus: a case report. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:6.

doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.025

Aumento de mortalidad asociado a olmesartán en pacientes diabéticos para la prevención o retraso de microalbuminuria: ¿es una causa de preocupación?

Increased Mortality in Patients With Diabetes Associated With Olmesartan for the Prevention/Delay of Microalbuminuria Onset: a Matter of Concern?

Sra. Editora:

La microalbuminuria no puede ser ajena al cardiólogo, pues se cree que es un predictor de enfermedad coronaria en diabéticos tipo 2. Se acepta que los inhibidores del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II) muestran nefroprotección en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, tras conocerse el *Irbesartan Patients with Diabetes and MicroAlbuminuria (IRMA-2)*¹. En pacientes con macroalbuminuria, los estudios *Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)*² e *Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)*³ demostraron reducción en la progresión a enfermedad renal terminal. Sin embargo, en diabéticos sin microalbuminuria, el *Diabetic Retinopathy Candesartan Trial (DIRECT)*⁴ no mostró reducción significativa en la microalbuminuria.

Recientemente se ha publicado el estudio *Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)*⁵. Es interesante que se observara que el uso del olmesartán se asociaba a una reducción significativa de la incidencia de microalbuminuria (relativa, un 23%) respecto a placebo. Sin embargo, también se apreció aumento de la incidencia de muerte de causa cardiovascular con olmesartán (15 frente a 3 pacientes; $p = 0,01$), sobre todo a expensas de la muerte cardíaca súbita (7 pacientes frente a 1) y la debida a infarto de miocardio

(5 pacientes frente a 0). En cuanto a la mortalidad por cualquier causa, fue desfavorable (no significativamente) para el olmesartán (26 frente a 15 pacientes).

En un intento de clarificar esta reciente alarma, pretendimos evaluar la seguridad en términos de mortalidad del uso de ARA-II en pacientes diabéticos tipo 2 con normoalbuminuria, microalbuminuria o macroalbuminuria en un análisis conjunto.

En el presente metaanálisis se incluyeron todos los estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre diabéticos tipo 2 que emplearan un ARA-II en el grupo de intervención, publicados en revistas *peer-review*, en inglés o español y que presentaran datos de mortalidad (al menos por cualquier causa). Realizamos una revisión sistemática en MEDLINE/PubMed e ISI Web-of-Knowledge hasta abril de 2011. Los términos de búsqueda fueron *losartan, irbesartan, valsartan, olmesartan, candesartan, eprosartan, telmisartan*, combinados con *nefropatía diabética* y *ensayo aleatorizado*. Asimismo se revisaron metaanálisis y revisiones recientes.

Se calculó el riesgo relativo (RR) con el intervalo de confianza del 95% empleando la ponderación de Mantel-Haenszel. Se valoró la heterogeneidad con el test Q (Cochrane) y los estadísticos H e I^2 . El sesgo de publicación se evaluó mediante los métodos de Egger y Macaskill. Se realizó asimismo un análisis de sensibilidad. Se empleó SPSS v.15 y la macro de Domenech JM (Macro!MAR for SPSS Statistics, V2010.04.15. UAB).

Del total de 459 artículos localizados, sólo cinco cumplieron los criterios de inclusión¹⁻⁵ (1,1%) que incluyeron a 9.603 pacientes (tabla 1). Las razones fundamentales para la exclusión fueron: a) diseño no aleatorizado; b) ausencia de grupo placebo; c) ausencia de datos de mortalidad, y d) estudios «no informativos» (cero eventos mortales en los grupos de intervención y control). Salvo en el estudio de Haller⁵, en los demás manuscritos¹⁻⁴ no se

Tabla 1

Características basales de los pacientes diabéticos tipo 2 en cada uno de los estudios elegidos (en el grupo de placebo)

	Brenner et al ²	Parving et al ¹	Lewis et al ³	Bilus et al ⁴	Haller et al ⁵
Nombre de estudio/grupo	RENAAL	IRMA-2	IDNT	DIRECT-Protect2	ROADMAP
Año de publicación	2001	2001	2001	2009	2011
ARA-II estudiado	Losartán	Irbesartán	Irbesartán	Candesartán	Olmesartán
Tamaño muestral total ^a	1.513	590	1.148	1.905	4.447
Edad, años	60 ± 7	58,3 ± 8,7	58,3 ± 8,2	56,8 ± 7,9	57,8 ± 8,6
Raza blanca, %	49,6	98	78	96	100
Varones, %	64,8	68,7	71	51	45,3
IMC	29 ± 6	30,3 ± 4,4	30,5 ± 5,9	29,4 ± 4,8	30,9 ± 4,9
Enfermedad coronaria, %	22,1	4,5	29 ^b	ND	24,4
Infarto de miocardio, %	12,3	1,5	ND	ND	5,4
ACV o AIT	0,1	3,5	ND	ND	2,2
Enfermedad arterial periférica, %	ND	4	ND	ND	0,4
Creatinina, μmol/l	168 ± 44,2	88,4 ± 8,8	149,4 ± 50,4	90,1 ± 15,2	77,5 ± 17,1
Glucohemoglobina, %	8,4 ± 1,6	7,1 ± 1,6	8,2 ± 1,7	8,2 ± 1,6	7,7 ± 1,6
Albuminuria ^a	Macroalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria	Normoalbuminuria	Normoalbuminuria
Hipertensión al reclutamiento ^a	Sí	Sí	Sí	62%	NR
Seguimiento medio, años ^a	3,4	2	2,6	4,7	3,2
Mortalidad grupo intervención, n/N	158/751	3/389	87/579	37/949	26/2.232
Mortalidad grupo placebo, n/N	155/762	1/201	93/569	35/953	15/2.215

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: bloqueador del receptor tipo 1 de la angiotensina II; IMC: índice de masa corporal; ND: no declarado.

^a Grupo de intervención con cada ARA-II y grupo sin intervención (placebo).

^b Descrita en la publicación original como «historia de enfermedad cardiovascular».

Se presenta la media ± desviación típica para las variables continuas y el porcentaje para las categóricas.

encontraron datos específicos individualizados sobre mortalidad «de causa cardiovascular».

De 4.900 pacientes del grupo con ARA-II, 311 (6,3%) murieron en el seguimiento (por cualquier causa), comparado con 299 de

4.700 (6,4%) en el grupo placebo (RR de Mantel-Haenszel = 1,04; p = 0,61) (fig. 1). Aunque los estudios con menor riesgo basal (ROADMAP⁵ e IRMA-2¹) tendieron a presentar un RR más desfavorable para los ARA-II, no hubo evidencia de heterogeneidad

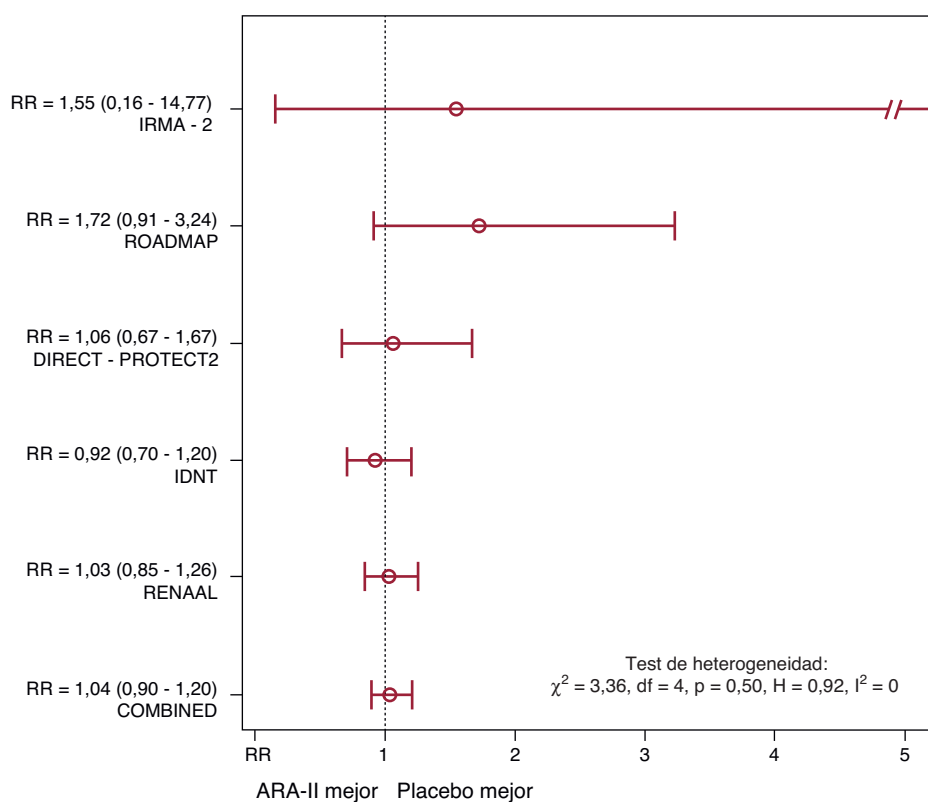


Figura 1. Efecto comparativo de bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II en diabéticos tipo 2 sobre la mortalidad por cualquier causa (se presentan los riesgos relativos). ARA-II: bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II; RR: riesgo relativo.

significativa. El análisis de sensibilidad fue concordante y no se observó sesgo de publicación.

El inesperado hallazgo del estudio ROADMAP⁵ sobre el aumento de mortalidad de causa cardiovascular en pacientes sometidos a olmesartán entra en conflicto con ensayos recientes, principalmente con el *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET)⁶, que incluyó a 9.612 diabéticos y en el cual el efecto beneficioso de telmisartán fue similar al de ramipril —que previamente había demostrado sus bondades en reducción del infarto de miocardio y mortalidad—. Se ha razonado que parte de ese exceso de eventos ocurría en pacientes con cardiopatía isquémica previa y en los que además el olmesartán indujo un mínimo efecto hipotensor o una potente reducción de la presión arterial, devolviendo al escenario la controvertida «curva en J» de mortalidad y cardiopatía isquémica^{5,6}.

Concluimos que, si bien estudios previos han mostrado suficientemente que el uso de ARA-II en un espectro de diabéticos tipo 2 con diferente grado de afección vascular enlentece la enfermedad renal, el presente metaanálisis no muestra un beneficio, pero tampoco un perjuicio en cuanto a supervivencia total. Futuros estudios serán necesarios para aclarar si los conflictivos resultados del estudio ROADMAP⁵ son un motivo de preocupación por tratarse de un efecto específico del olmesartán —algo que no podemos descartar— o un simple hallazgo por azar. Se abre además el interesante interrogante de si la microalbuminuria sigue siendo una buena variable intermedia respecto del devenir cardiovascular.

Luciano Consuegra-Sánchez^{a,*}, Juan Sanchis^b, Julio Núñez^b, José Domingo Cascón^a, Manuel Villegas^a y Francisco Picó^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario del Rosell, Cartagena, Murcia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: lconsue@gmail.com (L. Consuegra-Sánchez).

On-line el 12 de agosto de 2011

BIBLIOGRAFÍA

1. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
2. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
4. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009;151:11-20.
5. Haller H, Ito S, Izzo Jr JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-17.
6. Cordero A, Fácila L, Galve E, Mazón P. Progresos en hipertensión y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:101-15.

doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.024

Variabilidad fenotípica del síndrome de Marfan en una familia con una nueva mutación en el gen *FBN1*

*Phenotypic Variability in Marfan Syndrome in a Family With a Novel Nonsense *FBN1* Gene Mutation*

Sra. Editora:

Presentamos una familia con cuatro miembros diagnosticados molecularmente de síndrome de Marfan (MFS), con una expresión muy variable. El caso índice es un varón de 30 años al que se detectó a los 12 una dilatación leve de la raíz aórtica. Fue intervenido de cataratas a los 13 y a los 18 apareció una subluxación de cristalino, y entonces se le diagnosticó MFS. Actualmente presenta ceguera total del ojo derecho, escoliosis, aracnodactilia y luxación rotuliana recidivante. El diámetro de la raíz aórtica actualmente es de 41 mm.

El paciente y su pareja habían acudido a la unidad de genética solicitando consejo genético para futura descendencia. Él refería tener cuatro hermanas sanas y que él era el único afectado de MFS en su familia, sin antecedentes familiares de enfermedad aórtica o muerte súbita a edad joven. Tras explicar el tipo de herencia —autosómica dominante— y barajar opciones reproductivas, se ofreció la posibilidad de diagnóstico prenatal o diagnóstico preimplantacional una vez que se conociera la mutación causante de su enfermedad, y se les informó de que más del 90% de los pacientes con MFS pueden presentar una mutación en el gen *FBN1*. Se discutió con la pareja las limitaciones en la predicción de la gravedad de la enfermedad, dado que el espectro clínico varía desde la afección osteoarticular leve hasta formas graves neonatales con enfermedad cardiovascular mortal. Tras el adecuado consentimiento informado, se procedió a secuenciar el gen *FBN1* a partir de ADN extraído de sangre periférica. En dicho estudio se detectaron cuatro polimorfismos de un solo nucleótido

(SNP) incluidos en la SNP database (en Entrez databases): rs1018148 (IVS2-102T>C), rs59966849 (IVS28+47-/CATAA), rs2303502 (IVS48+54T>A) y rs363832 (IVS56+17G>C). Además, se detectaron dos variantes intrónicas no descritas en las bases de datos de polimorfismos y, por lo tanto, de significado incierto (IVS25+49delTAAAGA y IVS40-35C>T). En las secuencias codificantes se identificó una mutación puntual en heterocigosis en el exón 54: E2194X (c.6580G>T) (fig. 1). Se trata de una mutación de terminación de codón prematura (como el 33% de las mutaciones de este gen) no descrita hasta el momento, presumible causa de la enfermedad del paciente por el truncamiento y la pérdida del 24% de la fibrilina 1, que afecta a 11 dominios *EGF-like* (*epidermal growth factor like*). Sería una mutación *nonsense* potencialmente patogénica según los criterios revisados de Gante. La mutación está localizada en el exón 54, en la región 3', donde se ha descrito el 37% de las mutaciones de *FBN1*.

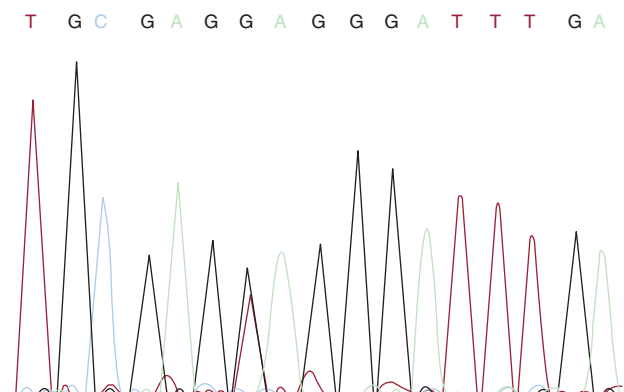


Figura 1. Mutación c.6580G>T.