

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 9 N° 2 | Edición 2 - Año 2021

Resúmenes Destacados

La Importancia del Tratamiento Precoz de los Factores de Riesgo en Prevención Primaria

Bosch J, Lonn E, Yusuf S y colaboradores
Hamilton Health Sciences, Hamilton, Canadá
Pág. 7

Ticagrelor o Clopidogrel en la Intervención Coronaria Percutánea Programada

Montalescot G, Silvain J, Lattuca B y colaboradores
Sorbonne Université, París; University of Montpellier, Montpellier, Francia
Pág. 11

Clopidogrel respecto de Ticagrelor o Prasugrel en Pacientes de 70 Años y más con Síndromes Coronarios Agudos

Gimbel M, Qaderdan K, Berg J y colaboradores
St Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos
Pág. 13

Neumonía en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Shen L, Jhund P, McMurray J y colaboradores
University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido
Pág. 16

Resumen Especial

Actualización sobre Utilización de Betabloqueantes en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Comorbilidades

	Actividad sobre el RA	Dosis inicial (mg/día)	Dosis objetivo (mg/día)
Bisoprolol	beta-1 selectivo	1.25 mg	10 mg
Carvedilol	beta-1, beta-2-alfa	6.25 mg	50-100 mg
Metoprolol	beta-1 selectivo	12.5-25 mg	200 mg
Nebivolol	beta-1 selectivo	1.25 mg	10 mg

Betabloqueantes y dosis recomendadas para el tratamiento de la ICFe.

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

The Use of β -blockers in Patients with Heart Failure and Comorbidities: Doubts, Certainties and Unsolved Issue

de
Paolillo S, Dell'Aversana S, Perrone Filardi P y colaboradores

integrantes de
Federico II University of Naples, Nápoles, Italia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por
European Journal of Internal Medicine 88:9-14, Jun 2021

Actualización sobre Utilización de Betabloqueantes en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Comorbilidades

Los betabloqueantes constituyen un recurso fundamental en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, a pesar de lo cual son infrutilizados, especialmente en presencia de comorbilidades. El beneficio pronóstico de estos agentes es relevante, y alcanzar la dosis máxima tolerada es un objetivo importante.

Introducción

La utilización de betabloqueantes (BB) constituye un pilar en el tratamiento farmacológico de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica con fracción de eyección reducida (ICFEr). En este contexto, se cuenta con cuatro agentes –carvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol–, que se diferencian por sus efectos vasculares periféricos y su selectividad por los receptores adrenérgicos; el carvedilol es no selectivo, mientras que los otros tres son selectivos para los receptores beta-1 (Tabla 1).

Existen algunas preocupaciones sobre el uso de estos agentes en pacientes con IC y comorbilidades, debido a su posible efecto negativo sobre los síntomas, la calidad de vida y la progresión de la comorbilidad. El objetivo de esta revisión fue resumir la evidencia actual sobre el uso de BB en pacientes con ICFEr y comorbilidades cardiovasculares (CV) y no CV.

Se proporciona un enfoque práctico para el uso y la elección del agente en condiciones específicas asociadas con la IC. Debido al efecto favorable de su prescripción en el pronóstico de estos pacientes,

siempre se debe considerar su utilización, valorando la presencia de contraindicaciones y precauciones (Tabla 2), y se debe preferir la dosis máxima tolerada. Se pueden iniciar con dosis bajas (Tabla 1), con titulación ascendente cada dos semanas, con especial atención a la aparición de bradicardia o hipotensión sintomática.

Comorbilidad respiratoria

Los pacientes con IC pueden presentar comorbilidad respiratoria real, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o pueden manifestar deterioro de la función pulmonar secundario al estado cardiológico. La presencia de estos cuadros clínicos no debe limitar el uso de BB, excepto en casos puntuales, aunque pueden influir en la elección de un agente específico.

La EPOC no es una contraindicación para su uso, la única contraindicación es el asma grave (Tabla 2). La EPOC influye negativamente en el pronóstico de los pacientes con ICFEr, principalmente en términos de internaciones recurrentes. Se deben preferir los agentes selectivos beta-1 (bisoprolol, metoprolol y nebivolol).

Tabla 1. Betabloqueantes y dosis recomendadas para el tratamiento de la ICFeR.

	Actividad sobre el RA	Dosis inicial (mg/día)	Dosis objetivo (mg/día)
Bisoprolol	beta-1 selectivo	1.25 mg	10 mg
Carvedilol	beta-1, beta-2-alfa	6.25 mg	50-100 mg
Metoprolol	beta-1 selectivo	12.5-25 mg	200 mg
Nebivolol	beta-1 selectivo	1.25 mg	10 mg

RA, receptor adrenérgico.

Tabla 2. Contraindicaciones y precauciones para el uso de betabloqueantes.

Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none">• Asma (verdaderamente grave) (la EPOC no es una contraindicación; el asma no grave es una contraindicación relativa y, en este caso, se prefiere bisoprolol, metoprolol o nebivolol)• Bloqueo AV de II o III grado (en ausencia de un marcapasos permanente)
Precauciones
<ul style="list-style-type: none">• IC grave/avanzada• Empeoramiento actual o reciente (< 4 semanas) de IC, bloqueo cardíaco o frecuencia cardíaca < 60 lpm• Signos persistentes de congestión, hipotensión (sistólica < 90 mmHg), presión venosa yugular elevada, ascitis, edema periférico (intentar aliviar la congestión y lograr la euvolemia antes de comenzar con el betabloqueante)

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AV, auriculoventricular; IC, insuficiencia cardíaca.

La prescripción de un agente no selectivo, como el carvedilol, se asoció con tasas más altas de internación por IC, relacionada tanto con la exacerbación de los síntomas de la EPOC como con menos adhesión al tratamiento.

Un tema aún sin resolver es la estrategia respecto al uso de BB en presencia de exacerbación de la EPOC. Un estudio retrospectivo de 35 082 pacientes con IC, cardiopatía isquémica o hipertensión arterial, hospitalizados por exacerbación de la EPOC, no mostró

correlación entre el tratamiento con BB y la mortalidad intrahospitalaria, el reingreso a los 30 días o la necesidad de ventilación mecánica tardía. Sin embargo, el tratamiento con BB no selectivos se asoció con mayor riesgo de reingreso a los 30 días.

Por lo tanto, el uso de BB tiene relevancia pronóstica en pacientes con IC con EPOC; se deben priorizar los agentes selectivos y comenzar con dosis bajas (Tabla 1), con el objetivo de alcanzar la dosis más alta tolerada.

Diabetes

Constituye una comorbilidad frecuente, con una prevalencia que varía del 10% al 30% en pacientes crónicos y hasta el 40% en sujetos internados. En los últimos años se plantearon algunas inquietudes respecto al uso de BB debido al posible papel de estos fármacos en el enmascaramiento de signos hipoglucémicos, como la taquicardia, y a un posible efecto hipoglucemiante directo. A pesar de algunos cuestionamientos, como se informa en las últimas guías de la *European Society of Cardiology* (ESC), los beneficios del tratamiento apoyan fuertemente su utilización. Las guías conjuntas de la ESC/*European Association for the Study of Diabetes* (ESC/EASD) proponen que las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la IC en la población general se apliquen a los pacientes con IC y diabetes. Por tanto, se recomiendan los BB (recomendación clase IA) como tratamiento de primera línea en la ICFER. Las recomendaciones recientes sobre el uso de nuevos antidiabéticos son de suma importancia ya que estos fármacos, como los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), tienen un riesgo muy bajo de hipoglucemia.

Se deben preferir agentes como carvedilol y nebivolol por su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina, sin efectos negativos sobre el control glucémico.

Fibrilación auricular

Existe una interacción bidireccional y compleja entre estos dos cuadros, ya que la IC predispone a la fibrilación auricular (FA), y la presencia de FA en los pacientes con IC empeora los síntomas y complica el abordaje terapéutico. En los últimos años, se cuestionó el uso de BB. Un metanálisis que incluyó 18 254 pacientes, de los cuales el 76% estaba en ritmo sinusal y el 17% tenía FA, informó que la terapia con BB se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes en ritmo sinusal, pero no en aquellos con FA. En contraste, subestudios recientes de ensayos aleatorizados y datos del mundo real informaron que los BB tienen un beneficio pronóstico significativo en pacientes con FA e IC.

Por tanto, la cuestión sigue abierta y se necesitan ensayos prospectivos para definir la eficacia y el papel

pronóstico de la terapia a largo plazo en estos pacientes, y para determinar la frecuencia ventricular en reposo óptima en este contexto.

El uso de un BB aún mantiene su importancia en pacientes con IC y FA, y representan fármacos de primera elección para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA con FE < 40%. En este contexto, el metoprolol es la primera elección, seguido de bisoprolol, nebivolol y carvedilol. Las guías de FA recomiendan dosis máximas más altas para el control de la frecuencia, en comparación con las dosis máximas utilizadas en el tratamiento de la ICFER (Tabla 1). Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta que en pacientes con IC y FA, una frecuencia ventricular en reposo de hasta 100-110 lpm podría ser aceptable.

Disfunción eréctil

La IC comparte varios factores de riesgo con la disfunción eréctil (DE) y los dos cuadros clínicos coexisten con frecuencia. Varios agentes farmacológicos utilizados en la ICFER se relacionaron con la presencia y el empeoramiento de la DE y, entre ellos, los BB se relacionaron históricamente. Por otro lado, estudios recientes subrayaron que la DE está relacionada principalmente con la afección CV basal más que con el tratamiento farmacológico. Solo se dispone de datos contrastantes de estudios pequeños. El efecto de los BB sobre la DE parece ser dependiente de la dosis y más pronunciado con agentes no selectivos. Por otro lado, no se debe subestimar el conocimiento y el prejuicio de los pacientes sobre los efectos secundarios. Un estudio realizado en 96 pacientes que no presentaban DE, informó que esta complicación estaba presente en solo un paciente (3.1%) en el grupo sin conocimiento del tratamiento en curso, en 5 individuos (15.6%) entre los que sabían que recibían un BB, y en 10 pacientes (31.2%) del grupo que fue informado sobre los efectos secundarios del fármaco. El sildenafil y el placebo fueron igualmente eficaces para revertir la DE.

El uso de BB mantiene su relevancia pronóstica en estos enfermos y se deben administrar, con preferencia para bisoprolol y nebivolol, y comenzar con la dosis más baja (Tabla 1).

Enfermedad arterial periférica

El uso de BB en la enfermedad arterial periférica (EAP) es controvertido debido a su impacto en el tono vasomotor, lo que puede llevar a un empeoramiento de los síntomas. En el *COPART Registry* se informó que los pacientes internados por EAP grave tratados con BB al alta no empeoraron su evolución al año, comparados con individuos que no recibieron BB. Estos agentes no están contraindicados en este contexto, ya que no alteran la capacidad de caminar en pacientes con EAP de leve a moderada. En enfermos con EAP grave, especialmente en aquellos con isquemia gra-

ve de las extremidades, debido a la falta de ensayos, se deben utilizar con precaución. Debido a las propiedades vasodilatadoras dependientes del endotelio y liberadoras de óxido nítrico, el nebivolol podría ser beneficioso.

Por tanto, el uso de BB mantiene su relevancia pronóstica; se prefiere el nebivolol y con dosis baja iniciales, con titulación ascendente, con monitorización de la claudicación intermitente.

Conclusiones

Los BB tienen un impacto significativo en el pronóstico a largo plazo de pacientes con ICFe. En consecuencia, se recomiendan como terapia de primera línea en presencia de disfunción ventricular izquierda y deben indicarse a la dosis máxima tolerada. Sin embargo, son infrutilizados en pacientes afectados por comorbilidades, que no representan contraindicaciones reales para su prescripción.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Lowering Cholesterol, Blood Pressure, or both to Prevent Cardiovascular Events: Results of 8.7 Years of Follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 Study Participants

de
Bosch J, Lonn E, Yusuf S y colaboradores

integrantes de
Hamilton Health Sciences, Hamilton, Canadá

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por
European Heart Journal 1-14, May 2021

La Importancia del Tratamiento Precoz de los Factores de Riesgo en Prevención Primaria

Los beneficios cardiovasculares de la rosuvastatina y la disminución de la presión arterial en pacientes con presión sistólica elevada, continúan acumulándose durante al menos 3 años después de la suspensión del tratamiento, en individuos sin enfermedad cardiovascular, lo que indica un efecto heredado.

Introducción

El estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3* fue diseñado para determinar si la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) o la presión arterial (PA), ya sea solos o en combinación, disminuiría los eventos cardiovasculares (CV) en personas con riesgo intermedio sin eventos previos. Después de 5.6 años de tratamiento, 10 mg/día de rosuvastatina, en comparación con placebo, redujo los eventos CV (ECV) adversos mayores (MACE) en un 24%. A pesar de reducir la PA sistólica (PAS) en 6 mmHg, la combinación de candesartán (16 mg/día) e hidroclorotiazida (12.5 mg/día), respecto del placebo, no redujo significativamente los MACE, excepto en los participantes ubicados en el tercio superior de PAS basal (> 143 mmHg [media 154 mmHg]). En este seguimiento extendido del HOPE-3, en el que los participantes ya no recibían tratamiento, el objetivo fue determinar si los beneficios observados con la rosuvastatina se mantuvieron, se acentuaron o se atenuaron, y si se observaron beneficios tardíos en el grupo asignado a reducción de la PA en comparación con placebo.

Métodos

En el estudio principal se inscribieron hombres ≥ 55 años y mujeres ≥ 65 años si tenían un factor de riesgo

CV; las mujeres de entre 60 y 65 años eran elegibles si tenían dos factores de riesgo. Los participantes fueron asignados al azar a la fase activa para recibir rosuvastatina 10 mg/día o placebo, y candesartán 16 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg/día o placebo. Después del período de tratamiento aleatorizado (5.6 años), se invitó a los participantes a mantenerse durante 3.1 años más de observación (8.7 años en total). El criterio principal de valoración fue la combinación de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte CV (MACE-1), mientras que el criterio secundario de valoración fue MACE-1 más paro cardíaco reanimado, insuficiencia cardíaca o revascularización coronaria (MACE-2). Los criterios secundarios de valoración para el grupo de descenso de la PA fueron MACE-2 más angina, con evidencia objetiva de isquemia y ACV.

Resultados

De 12 705 participantes asignados al azar, 11 994 fueron elegibles para seguimiento pasivo, 9326 (78%) consintieron en participar y el 97% de estos fueron seguidos durante 3 años. Un año después de completar la fase activa del estudio, al 37% de los participantes se les prescribió una estatina (el 36% de los asignados a rosuvastatina y el 38% de los asignados a placebo), y el 25% recibía dos o más hipotensores. Durante el

período de seguimiento extendido, el uso de estatinas se mantuvo igual durante 3 años, mientras que la indicación de dos o más hipotensores aumentó al 30% al tercer año de seguimiento.

Seguimiento de 3.1 años

Los pacientes originalmente aleatorizados a rosuvastatina, en comparación con placebo, tuvieron una reducción adicional del 20% en el riesgo de MACE-1, con una tendencia similar hacia el beneficio de MACE-2. Hubo una reducción del 19% en MACE-2 más angina en aquellos originalmente asignados al azar a rosuvastatina, frente a los asignados a placebo, y una reducción del 46% en los eventos isquémicos coronarios entre rosuvastatina y placebo.

Durante esta fase, los pacientes originalmente asignados al azar a la reducción de la PA, en comparación con placebo, no demostraron una disminución significativa en ninguno de los criterios de valoración primarios o secundarios.

Los asignados a la combinación de rosuvastatina y disminución de la PA, en comparación con placebo doble, tuvieron una reducción del 15% en MACE-1, que fue similar a los beneficios de la rosuvastatina sola. Sin embargo, dado que esto se basó en menos individuos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se observaron resultados similares para MACE-2 y MACE-2 más angina, mientras que hubo una reducción significativa (54%) en los eventos isquémicos coronarios.

Seguimiento completo durante 8.7 años

Los participantes originalmente aleatorizados a rosuvastatina, respecto del placebo, tuvieron una reducción del 21% en MACE-1 (Figura 1A). Se observaron resultados similares para los MACE-2, MACE-2 más angina e isquemia coronaria, y para los eventos recurrentes de MACE-1.

Los pacientes originalmente asignados al azar a la disminución de la PA, en comparación con placebo, no tuvieron una reducción significativa en MACE-1 (Figura 1B). Tampoco hubo efecto sobre los MACE-2, MACE-2 más angina o isquemia coronaria. Un análisis de eventos recurrentes para todos los componentes de MACE-1 también indicó un beneficio pequeño.

Entre los pacientes asignados tanto a la reducción de la PA como a rosuvastatina, en comparación con placebo doble, hubo una disminución del 24% en los MACE-1 (Figura 1C). Se observaron resultados similares para MACE-2 y MACE-2 más angina, y para eventos recurrentes para MACE-1. También hubo una reducción del 37% en los eventos isquémicos coronarios.

Análisis de subgrupos y puntos de referencia

Después de 8.7 años, los beneficios de la rosuvastatina fueron constantes, independientemente del nivel

inicial de LDLc, el riesgo CV, la edad, la etnia y el sexo (Figura 2). La disminución de la PA benefició a quienes estaban en el tercio superior de PAS inicial (> 143 mmHg) durante los 8.7 años de seguimiento. Durante la fase de intervención activa, hubo una reducción del riesgo del 24% en los MACE-1 para pacientes con la PAS basal más alta, mientras que no se observó beneficio en aquellos con PAS basal \leq 143 mmHg. Durante el seguimiento pasivo, hubo una reducción no significativa del 17% en los MACE-1 para los individuos con la PAS basal más alta y ningún beneficio para aquellos en los terciles inferiores. Durante 8.7 años, hubo una reducción del 24% en los MACE-1 para los pacientes con la PAS basal más alta y ningún beneficio para aquellos en los terciles inferiores. Para la terapia de combinación, en comparación con el placebo doble, los enfermos con el tercio más alto de la PA basal en el tratamiento activo doble tuvieron un 39% menos de riesgo de MACE-1 durante el seguimiento pasivo y un riesgo de 24% de reducción del riesgo durante 8.7 años de seguimiento.

Los análisis de referencia, mediante la utilización de intervalos de 3 años, demostraron que quienes recibieron rosuvastatina tuvieron una reducción del 16% en MACE-1 en los primeros 3 años, una disminución del riesgo del 23% en los años 3 a 6 y una reducción del 24% después de 6 años.

Para aquellos en terapia combinada, hubo una reducción del 22%, 28% y 21%, durante los mismos intervalos de tiempo.

Discusión

Durante 3.1 años adicionales de seguimiento pasivo de los participantes del estudio HOPE-3, hubo más reducciones de los ECV para aquellos asignados originalmente a rosuvastatina durante la fase activa. Estos resultados indican un beneficio sostenido, y quizás mejorado (efecto heredado), que dura al menos 3 años después de los primeros 5.6 años de terapia activa. La observación a más largo plazo también revela mayor reducción del riesgo absoluto entre los pacientes asignados a rosuvastatina.

La reducción del riesgo absoluto para MACE-1 fue del 1.1% y para MACE-2 fue del 1.3% durante el período de prueba, y esto aumentó a 1.5% y 1.8% durante todo el seguimiento de más de 8 años.

Respecto a los efectos de la disminución de la PA, se observaron beneficios significativos en los individuos en el tercio más alto del valor inicial de PAS (> 143.5 mmHg), con escaso beneficio en el tercio medio y quizás una tendencia hacia eventos excesivos en el tercio inferior.

Durante la fase de seguimiento pasivo, el comportamiento fue generalmente similar al observado en la fase activa. Cabe destacar la falta de beneficio de la disminución de la PA en los enfermos que se encuentran en los dos tercios inferiores de la distribución de la

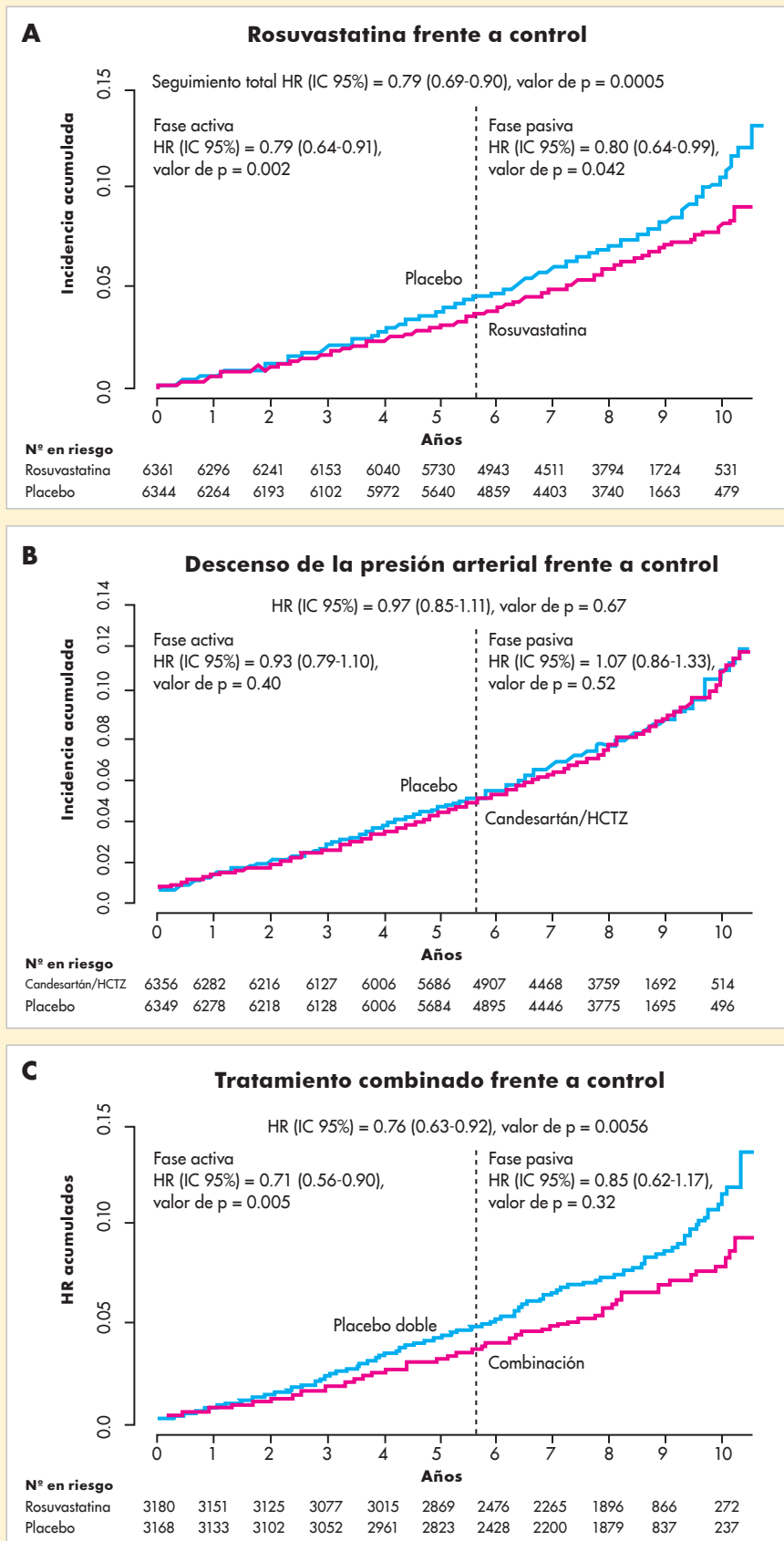


Figura 1. Incidencia acumulada de MACE-1 según el grupo de tratamiento durante todo el seguimiento (8.7 años). (A) Rosuvastatina frente a control. (B) Disminución de la presión arterial frente a control. (C) Terapia combinada frente a control.

IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio, HCTZ, hidroclorotiazida.

PA, tanto en las fases activa como pasiva del ensayo. Esto sugiere que el enfoque para la reducción de la PA debe continuar centrándose en reducir la PA elevada a los objetivos recomendados por las guías.

Conclusiones

Luego del tratamiento con estatinas, en pacientes sin ECV previa y con riesgo intermedio de ECV que fueron asignados a rosuvastatina durante una mediana de 5.6 años, los beneficios del tratamiento conti-

nuaron durante al menos varios años después de su interrupción. Se observaron resultados similares para el enfoque hipotensor en sujetos con PA elevada, pero no para aquellos con PAS < 140 mmHg. Estos datos subrayan la importancia del tratamiento temprano de los factores de riesgo y sugieren que los beneficios de la prevención primaria pueden subestimarse en los ensayos de prevención primaria que no siguen a los pacientes más allá del período de intervención activa.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Ticagrelor versus Clopidogrel in Elective Percutaneous Coronary Intervention (ALPHEUS): A Randomised, Open-label, Phase 3b Trial

de
Montalescot G, Silvain J, Lattuca B y colaboradores

integrantes de
Sorbonne Université, París; University of Montpellier, Montpellier, Francia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

The Lancet 396(10264):1737-1744, Nov 2020

Ticagrelor o Clopidogrel en la Intervención Coronaria Percutánea Programada

El ticagrelor no es superior a clopidogrel para reducir la necrosis del miocardio en el contexto de la intervención coronaria percutánea programada; si bien no se asocia con mayor riesgo de sangrado mayor, incrementa el riesgo de sangrado menor a los 30 días. Los hallazgos avalan el uso de clopidogrel como tratamiento estándar en estos enfermos.

Introducción

La intervención coronaria percutánea (ICP) es un procedimiento ampliamente realizado en pacientes con enfermedad coronaria estable; la intervención se considera segura. En los últimos años se registraron descensos significativos en los índices de trombosis del *stent*, infarto agudo de miocardio con onda Q, accidente cerebrovascular y mortalidad; en la actualidad, todas estas complicaciones se consideran muy infrecuentes. Incluso así, la creación de equipos ultrasensibles para la determinación de los niveles séricos de troponina cardíaca se asoció con la detección, relativamente frecuente, de necrosis del miocardio en el contexto del procedimiento. Esta complicación, aunque asintomática, puede demorar el alta; también se ha vinculado con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares mayores, incluida la muerte, en el futuro.

El tratamiento intravenoso con cangrelor resultó superior en eficacia a clopidogrel, en pacientes sometidos a ICP, con reducción de los eventos de isquemia, pero con mayor riesgo de sangrado. A pesar del mayor riesgo de sangrado, prasugrel y ticagrelor son dos antiagregantes plaquetarios con acción más rápida que clopidogrel, actualmente considerados como op-

ciones de primera línea para los pacientes sometidos a ICP por síndromes coronarios agudos. En cambio, el papel de estos fármacos en la ICP programada no se ha determinado. El objetivo del *Assessment of loading with the P2Y12 inhibitor ticagrelor or clopidogrel to halt ischaemic events in patients undergoing elective coronary stenting* (ALPHEUS) fue conocer los efectos de ticagrelor, respecto de clopidogrel, en términos de la necrosis del miocardio perquirúrgica en pacientes con enfermedad coronaria estable, sometidos a ICP programada.

Pacientes y métodos

El estudio de fase IIIb, aleatorizado y abierto, se llevó a cabo en 49 hospitales de Francia y República Checa. Se reclutaron pacientes con enfermedad coronaria estable, es decir con niveles séricos basales de troponina cardíaca por debajo del límite superior de normalidad o con niveles decrecientes, en el caso de concentración moderadamente elevada, candidatos a ICP programada; los enfermos debían reunir al menos uno de los criterios de alto riesgo. Los participantes fueron aleatoriamente asignados (1:1) a tratamiento con ticagrelor o clopidogrel. Si bien el estudio tuvo

un diseño abierto, el criterio principal de valoración fueron los niveles de troponina cardíaca luego de la ICP, un parámetro que no está sujeto a sesgo o cuestiones de interpretación. La dosis de carga de los antiagregantes plaquetarios se indicó después de la angiografía y antes de la ICP. El ticagrelor se indicó en dosis de carga de 180 mg antes de la ICP y de 90 mg dos veces por día con posterioridad, hasta los 30 días, en tanto que el clopidogrel se administró en dosis de carga de 300 a 600 mg, y de 75 mg por día con posterioridad al procedimiento, durante 30 días. El seguimiento se prolongó durante 30 días después de la ICP. El criterio principal de valoración fue el infarto de miocardio relacionado con la ICP (tipo 4a o 4b) o el daño miocárdico grave en el transcurso de las 48 horas que siguieron al procedimiento. El criterio principal de valoración de seguridad fue el sangrado mayor. Los análisis principales se basaron en la totalidad de eventos que ocurrieron en la población con intención de tratamiento.

Resultados

Entre enero de 2017 y mayo de 2020 fueron reclutados 1910 pacientes: 956 fueron asignados a tratamiento con ticagrelor y 954 recibieron clopidogrel. Un total de 15 y 12 pacientes, respectivamente, fueron excluidos de los análisis.

A las 48 horas de la ICP, los índices del criterio principal de valoración fueron de 35% (334 de 941) en el

Tabla 1. Criterios de seguridad a las 48 horas y los 30 días.

	Ticagrelor (n = 941)	Clopidogrel (n = 942)	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
A las 48 horas				
Eventos de sangrado mayor (BARC 3 o 5)	1 (< 1%)	0	-	0.50*
Sangrado molesto o menor (BARC 1 o 2)	63 (7%)	50 (5%)	1.28 (0.87- 1.88)	0.20
Cualquier tipo de sangrado (BARC 1 a 5)	64 (7%)	50 (5%)	1.30 (0.89-1.91)	0.17
A los 30 días				
Eventos de sangrado mayor (BARC 3 o 5)	5 (1%)	2 (< 1%)	2.51 (0.49-13.0)	0.29*
Sangrado molesto o menor (BARC 1 o 2)	105 (11%)	71 (8%)	1.54 (1.12-2.11)	0.0070
Cualquier tipo de sangrado (BARC 1 a 5)	110 (12%)	73 (8%)	1.58 (1.15-2.15)	0.0039

Los datos se expresan como n (%), a menos que se indique lo contrario.

BARC, Bleeding Academic Research Consortium.

*Valor promedio exacto de p

grupo de ticagrelor y de 36% (341 de 942) en el grupo de clopidogrel (odds ratio [OR] de 0.97, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.80 a 1.17; p = 0.75). La frecuencia del criterio principal de seguridad fue similar en los dos grupos; sin embargo, la incidencia de sangrado menor a los 30 días fue más alta en el grupo de ticagrelor, en comparación con el grupo de clopidogrel (105 [11%] de 941 pacientes y 71 [8%] de 942 enfermos, respectivamente; OR: 1.54, IC 95%: 1.12 a 2.11; p = 0.0070) (Tabla 1).

Conclusión

La información en conjunto sugiere que el clopidogrel debe seguir considerándose para el tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a ICP programada.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Clopidogrel versus Ticagrelor or Prasugrel in Patients Aged 70 Years or Older with non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome (POPular AGE): The Randomised, Open-Label, Non-inferiority Trial**

de **Gimbel M, Qaderdan K, Berg J y colaboradores**

integrantes de **St Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos**

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

The Lancet 395(10233):1374-1381, Abr 2020

Clopidogrel respecto de Ticagrelor o Prasugrel en Pacientes de 70 Años y más con Síndromes Coronarios Agudos

En pacientes de 70 años o más con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, el tratamiento con clopidogrel representa una alternativa favorable a la administración de ticagrelor o prasugrel, ya que se asocia con riesgo reducido de episodios de sangrado sin que se incremente el riesgo de eventos tromboembólicos o de mortalidad. El clopidogrel sería una excelente opción de tratamiento antitrombótico, especialmente en los sujetos de 70 años o más con riesgo alto de hemorragia.

Introducción

En los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST) está indicado el tratamiento con dos antiagregantes plaquetarios, es decir terapia dual con aspirina y un inhibidor de P2Y12, para evitar la recurrencia de eventos trombóticos. Las guías vigentes recomiendan el uso de inhibidores de P2Y12 fuertes, como prasugrel o ticagrelor, respecto de clopidogrel, en los enfermos con SCA, con excepción de los pacientes con riesgo aumentado de sangrado. Estas recomendaciones se basan en los resultados de los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO, en los cuales se demostró la superioridad de prasugrel y ticagrelor, en comparación con clopidogrel, para la reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares, el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV).

Sin embargo, en la medida en que aumenta la cantidad de sujetos de edad avanzada en la población, el número de individuos con riesgo alto de sangrado y de eventos trombóticos también se incrementa, de modo que la elección de la terapia antitrombótica óptima representa un desafío clínico de consideración en estos enfermos. Por ejemplo, en el TRITON-TIMI 38 no

se comprobaron beneficios clínicos netos con el tratamiento con prasugrel en sujetos de 75 años más, como consecuencia de los índices altos de sangrado. Por lo tanto, el prasugrel no está indicado en estos enfermos. Si bien la superioridad del ticagrelor en el estudio PLATO no dependió de la edad, la incidencia de sangrado asociado con el uso de ticagrelor fue más frecuente en los sujetos de edad avanzada, en comparación con el tratamiento con clopidogrel. Por ende, la preferencia del ticagrelor en pacientes de edad avanzada sigue siendo tema de controversia. El objetivo del presente estudio fue determinar el mejor inhibidor de P2Y12 para enfermos de edad avanzada con SCASEST, para lo cual se comparó la evolución clínica de pacientes de 70 años o más, tratados con clopidogrel, respecto de aquellos que recibieron ticagrelor o prasugrel.

Pacientes y métodos

El estudio *POPular AGE* fue una investigación abierta, aleatorizada y multicéntrica, realizada en 12 hospitales de los Países Bajos; se compararon los efectos del tratamiento con clopidogrel, respecto del uso de ticagrelor o prasugrel, en enfermos de 70 años o más con

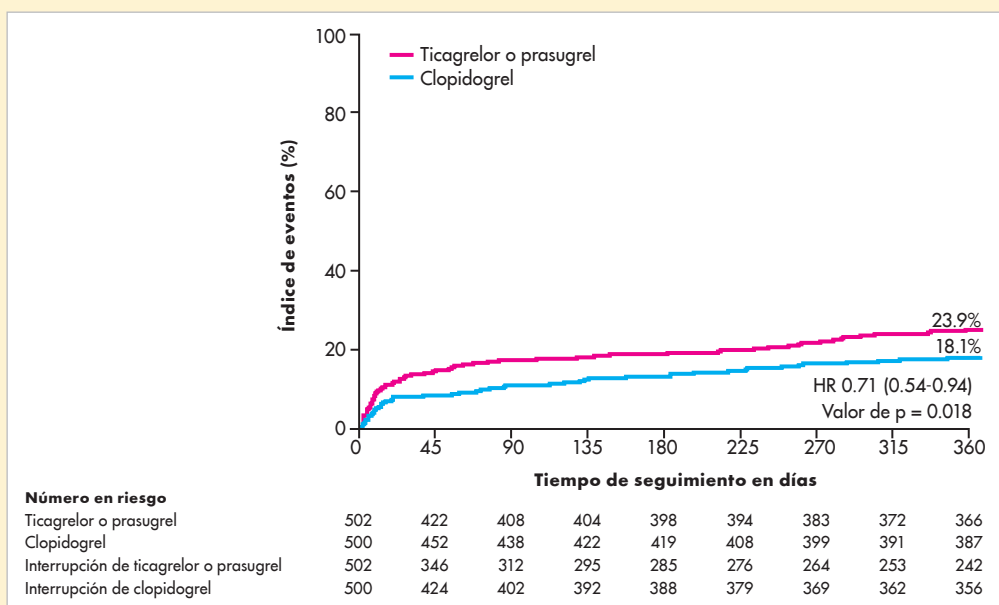


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para el criterio principal de sangrado.
HR, hazard ratio.

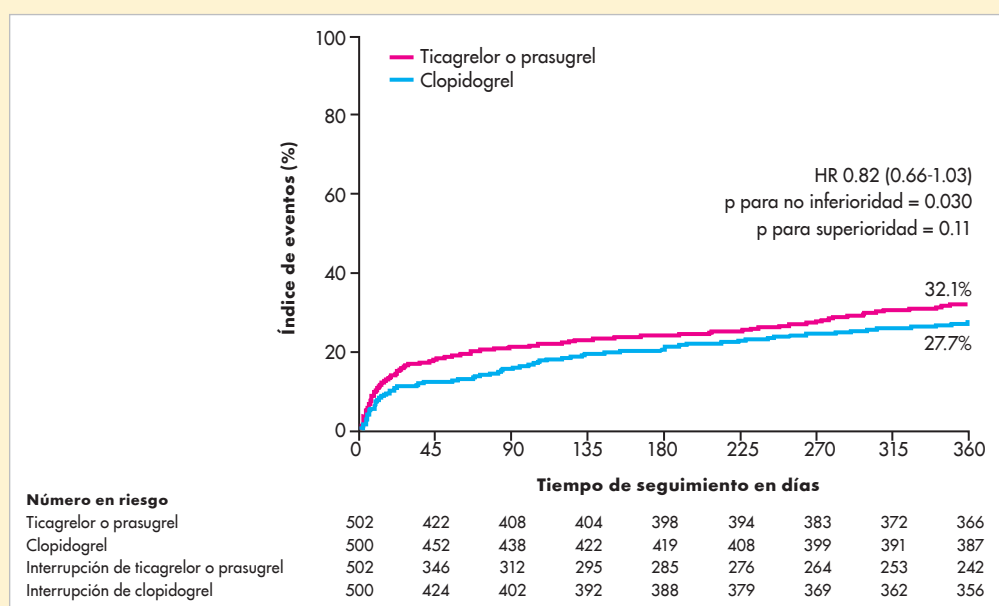


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para el criterio principal de beneficio clínico neto.
HR, hazard ratio.

SCASEST, según la tercera definición universal de IAM. Los pacientes fueron asignados al tratamiento en el transcurso de las primeras 72 horas posteriores al evento. Antes de la asignación, los enfermos recibían inhibidores de P2Y12 según el protocolo de la institución; los que no recibían estos agentes fueron tratados con una dosis de carga de clopidogrel (300 mg o 600 mg), ticagrelor (180 mg) o prasugrel (60 mg); la dosis de mantenimiento del agente asignado se mantuvo durante un año (clopidogrel, 75 mg una vez por día;

ticagrelor, 90 mg dos veces por día; prasugrel, 10 mg una vez por día). En los enfermos de 75 años o más y en aquellos de 70 kg o menos asignados a prasugrel se indicó una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg una vez por día. En un subgrupo de pacientes se tomaron muestras de sangre para el estudio de polimorfismos genéticos de CYP2C19. Un comité independiente adjudicó los eventos de eficacia y seguridad después del reclutamiento y al año de seguimiento, para los primeros 500 enfermos incluidos.

Se consideraron dos criterios principales de valoración: el primero consistió en los episodios de sangrado mayor o menor según las definiciones aplicadas en el estudio PLATO, en tanto que el segundo consistió en el beneficio clínico neto para la mortalidad por cualquier causa, el IAM, el ACV y el sangrado mayor o menor. Los componentes de los criterios principales integrados de valoración, la mortalidad por causas cardiovasculares, la trombosis del *stent*, la necesidad de revascularización coronaria de urgencia, la angina de pecho inestable y el ACV isquémico transitorio fueron criterios secundarios de valoración. Se estimaron los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Entre 2013 y 2018, un total de 1002 pacientes fueron asignados a tratamiento con clopidogrel ($n = 500$) o ticagrelor o prasugrel ($n = 502$). Debido a que en este último grupo el 95% de los enfermos recibieron ticagrelor, se consideró a este agente como grupo de tratamiento.

Los índices de abandono prematuro del estudio fueron del 47% ($n = 238$) entre los 502 enfermos del grupo de

ticagrelor, y del 22% ($n = 112$) de los 500 sujetos asignados a clopidogrel. Los índices de sangrado primario fueron significativamente más bajos en el grupo de clopidogrel (88 [18%] de 500 pacientes), en comparación con los sujetos del grupo de ticagrelor (118 [24%] de 502 individuos; HR: 0.71, IC 95%: 0.54 a 0.94; $p = 0.02$ para la superioridad).

Para el segundo criterio principal de valoración (beneficio clínico neto), el clopidogrel no resultó inferior al ticagrelor (139 [28%]) respecto de 161 [32%]; diferencia absoluta de riesgo de -4%, IC 95%: -10.0 a 1.4; $p = 0.03$ para la no inferioridad). Los motivos que con mayor frecuencia ocasionaron la interrupción prematura del estudio fueron el sangrado ($n = 38$), la disnea ($n = 40$) y la necesidad de indicar tratamiento con anticoagulantes orales ($n = 35$).

Conclusión

En pacientes de 70 años o más con SCASEST, el tratamiento con clopidogrel representa una alternativa favorable a la administración de ticagrelor o prasugrel, ya que se asocia con riesgo reducido de episodios de sangrado sin que se incremente el riesgo de eventos tromboembólicos o de mortalidad.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients with Heart Failure

de
Shen L, Jhund P, McMurray J y colaboradores

integrantes de
University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Journal of the American College of Cardiology
77(16):1961-1973, Abr 2021

Neumonía en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, y especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada del ventrículo izquierdo, tienen alrededor de 3 veces más riesgo de presentar neumonía. El primer episodio de neumonía se asocia con 4 veces más riesgo de mortalidad.

Introducción

En los Estados Unidos, se estima que más de 5 millones de adultos cada año presentan neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable de alrededor de 100 000 muertes anuales.

En el Reino Unido, la NAC es la principal causa de internación en comparación con otras enfermedades respiratorias; en todo el mundo, la neumonía es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, especialmente en sujetos de edad avanzada. De hecho, se considera que el aumento de sujetos de edad avanzada en la población ha sido una de las causas responsables del incremento de hasta 50% en los índices de internación por neumonía, en los países occidentales, en las últimas dos décadas. Sin embargo, los índices de supervivencia se han modificado poco en el último siglo. Aunque se la considera una enfermedad aguda, existe evidencia de que la neumonía se asocia con secuelas cardiovasculares a largo plazo, especialmente eventos coronarios agudos y, tal vez, insuficiencia cardíaca (IC).

Los pacientes con IC tienen alrededor del doble de riesgo de neumonía, en comparación con sujetos de igual edad y sexo de la población general; la supervivencia es más baja en los pacientes con neumonía

e IC. Por el contrario, la neumonía aumenta el riesgo de agravamiento de la IC y se considera un factor de descompensación que motiva internación. La causa más común de neumonía es *Streptococcus pneumoniae*. En la actualidad se dispone de dos vacunas contra neumococo, recomendadas en los pacientes con IC. La influenza también es causa de neumonía; la inmunización contra la influenza es una estrategia preventiva eficaz y económica. Sin embargo, la vacunación no suele cumplirse según las recomendaciones y este fenómeno sería incluso más común en pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (FEVIp), para quienes se dispone de menos opciones terapéuticas, en comparación con los pacientes con IC y FEVI reducida (FEVlr). En el presente análisis *post hoc* se evaluó la incidencia de neumonía en el estudio *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF)* en el cual se evaluó una amplia cohorte de ambulatorios con IC con FEVlr y síntomas sobre todo leves, tratados según las directrices actuales. La incidencia en esta cohorte se comparó con la de los pacientes con IC con FEVIp en el estudio

Tabla 1. Riesgo posterior de eventos clínicos después de la aparición de neumonía en los estudios PARADIGM-HF y PARAGON-HF.

	Sin ajuste HR* (IC 95%)	Valor de p	Con ajuste HR† (IC 95%)	Valor de p
PARADIGM-HF				
Mortalidad por todas las causas	5.19 (4.47-6.03)	< 0.001	4.34 (3.73-5.05)	< 0.001
Mortalidad por causas cardiovasculares	4.40 (3.68-5.26)	< 0.001	3.62 (3.02-4.34)	< 0.001
Internación por insuficiencia cardíaca	2.95 (2.30-3.78)	< 0.001	2.39 (1.86-3.07)	< 0.001
Mortalidad por causas cardiovasculares o internación por insuficiencia cardíaca	3.34 (2.79-3.99)	< 0.001	2.72 (2.27-3.26)	< 0.001
PARAGON-HF				
Mortalidad por todas las causas	4.53 (3.73-5.50)	< 0.001	3.76 (3.09-4.58)	< 0.001
Mortalidad por causas cardiovasculares	3.65 (2.79-4.79)	< 0.001	3.03 (2.31-3.98)	< 0.001
Internación por insuficiencia cardíaca	2.19 (1.70-2.84)	< 0.001	1.98 (1.52-2.58)	< 0.001
Mortalidad por causas cardiovasculares o internación por insuficiencia cardíaca	2.45 (1.97-3.05)	< 0.001	2.22 (1.77-2.77)	< 0.001

*Los *hazard ratios* se estimaron con estratificación por región geográfica. †Las variables de ajuste incluyeron el tratamiento asignado, la edad, el sexo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la clase funcional NYHA, la presión arterial sistólica, la duración de la insuficiencia cardíaca, la internación previa por insuficiencia cardíaca, el antecedente de infarto agudo de miocardio, la hipertensión arterial y la fibrilación auricular, IGF_e y log-NT-proBNP.

IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; NYHA, *New York Heart Association*; IGF_e, índice estimado de filtrado glomerular; NT-proBNP, fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B.

(*Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ARB [Angiotensin Receptor Blocker] Global Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF)*). También se analizaron las secuelas de la neumonía a largo plazo.

Pacientes y métodos

Se analizó la incidencia de neumonía referida por el investigador, los índices de internación por IC, y la mortalidad por causas cardiovasculares y por cualquier causa antes y después del diagnóstico de neumonía. Se estimó el riesgo de un primer episodio de neumonía en análisis con ajuste y ajustados según diversas variables, entre ellas los niveles de fragmento N-terminal de péptido natriurético tipo B.

Resultados

En el estudio PARADIGM-HF, 528 pacientes (6.3%) presentaron neumonía después del reclutamiento, con

un índice de incidencia de 29 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 27 a 32) por cada 1000 paciente-años.

En el estudio PARAGON-HF, 510 pacientes (10.6%) presentaron neumonía, con un índice de incidencia de 39 (IC 95%: 36 a 42) por cada 1000 paciente-años. El riesgo posterior de todas las variables de valoración estuvo aumentado después de la aparición de neumonía. En el PARADIGM-HF, el *hazard ratio* (HR) ajustado para el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue de 4.34 (IC 95%: 3.73 a 5.05), mientras que en el PARAGON-HF, el HR ajustado fue de 3.76 (IC 95%: 3.09 a 4.58) (Tabla 1).

Conclusión

Los resultados del presente análisis *post hoc* demuestran que los pacientes con IC con FEVl_r y con IC y FEVl_p tienen incidencia mucho más alta de neumonía, en comparación con los sujetos comparables en

edad y sexo de la población general. Los pacientes que presentaron neumonía fueron de más edad y presentaron más comorbilidades, en comparación con los pacientes sin diagnóstico de neumonía; asimismo, la presencia de neumonía se asoció con índices sus-

tancialmente más altos de evolución adversa fatal y no fatal, incluso después de considerar otras variables pronósticas importantes. El riesgo fue más alto en el contexto del evento respiratorio agudo, pero se mantuvo elevado hasta 3 meses después de este.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siicsalud.com

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó.

Los Resúmenes SIIC fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

“Bagó en Cardiología y Metabolismo” es una publicación de Laboratorios Bagó S.A. para distribución gratuita entre los profesionales médicos. Los conceptos expresados en los artículos aquí publicados corresponden y son exclusiva responsabilidad de sus autores, no implicando en modo alguno que coincidan con la opinión del Laboratorio, el cual declina toda responsabilidad por las conclusiones que se pudieran derivar de su lectura.

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 11.723.